

森永 潤 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

セリンプロテアーゼ阻害薬の腎線維化に対する効果
(The antifibrotic effect of a serine protease inhibitor in the kidney)

慢性腎臓病から腎不全に至る過程では腎間質の線維化が重要であり、マクロファージから分泌される TGF- β による線維芽細胞の活性化がその中心的役割を果たすとされている。また *in vitro* では、いくつかのセリンプロテアーゼ阻害薬が TGF- β シグナルを阻害することが報告されている。そこで本研究では、合成セリンプロテアーゼ阻害薬であるメシル酸カモスタット (CM) が TGF- β シグナル阻害を介して腎線維化を抑制できるかを検討した。

まず 8 週齢の Sprague-Dawley ラットの片側の尿管を結紮して腎不全モデル (unilateral ureteral obstruction: UUO) を作成した。これと同時に、あるいは術後 7 日目から CM 徐放剤を投与し、14 日目に検定した。その結果、コントロール群ではシリウスレッド染色、コラーゲン発現量、ヒドロキシプロリン量などで示されるように腎線維化が進行したが、CM 投与群ではこれらは有意に改善した。TGF- β シグナル活性の指標である Smad2/3 や ERK1/2 のリン酸化、線維化促進マーカーである α -smooth muscle actin (SMA), connective tissue growth factor (CTGF), matrix metalloproteinase (MMP-2) の発現量も有意に抑制された。一方、腎組織中のマクロファージ浸潤と TGF- β 1 発現量には変化がなかった。以上から CM が TGF- β シグナルを阻害して腎線維化を抑制することが明らかになった。しかし、プロテアーゼが関与する TGF- β 1 前駆体の活性化には顕著な阻害はみられなかった。

そこで *in vitro* において、腎線維芽細胞 (NRK-49F) への TGF- β 1 刺激に対する CM の効果を検討した。TGF- β 1 刺激によって、Smad2/3 や ERK1/2 のリン酸化、 α -SMA, CTGF, MMP-2 の発現量は増加したが、これらはすべて CM によって有意に抑制された。さらに TGF- β I 型受容体のリン酸化の抑制が認められたため、CM は TGF- β シグナルを受容体レベルで阻害する可能性が示唆された。

審査では、CM による TGF- β シグナルの阻害機構、CM による TGF- β 1 活性化阻害の可能性、活性化型 TGF- β 1 測定法の限界、*in vivo* 及び *in vitro* で使用された CM 濃度の妥当性、CM の TGF- β シグナル以外への影響、UUO による腎線維化に必要な時間、UUO モデル以外への CM の効果、UUO モデルとヒト腎疾患との相関、他の TGF- β シグナル阻害薬の臨床応用状況とそれに比較した CM の優位性、等について多くの質疑応答がなされ、申請者からは概ね適切な回答が得られた。

本研究は、セリンプロテアーゼ阻害薬メシル酸カモスタット (CM) が TGF- β シグナル阻害作用を介して腎線維化を抑制することを示したものであり、CM が腎線維化と慢性腎臓病に対する新規治療薬となる可能性を示唆している。よって学位の授与に値すると判断した。

審査委員長 腎臓発生学担当教授

西中村 隆一