

氏名	いぐち せいтарう 井口 清太郎
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博(医)第1173号
学位授与の日付	平成16年 9月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	The expression of osteopontin in cisplatin-induced tubular injury (シスプラチンによって惹起された尿細管障害におけるオステオポンチンの発現)
論文審査委員	主査 教授 山本 格 副査 教授 下條 文武 副査 教授 追手 巍

博士論文の要旨

オステオポンチン(OPN)は細胞の再生において鍵となるタンパク質と考えられている。その機序としては OPN は様々な組織において OPN の受容体を介して、細胞同士の接着や、細胞と細胞外基質との接着に関係を持つことなどが想定されている。

腎、尿細管障害において OPN のも機能的な役割を明らかにするため、我々はシスプラチンによる腎皮質、尿細管障害のモデルを、その急性期から回復期において OPN 遺伝子の発現と蛋白の局在とを観察した。

急性尿細管障害の急性期においては、OPN の mRNA も蛋白もともに細胞片を内在させた障害された尿細管において著明に増加していた。一方、後半の回復期においては再生を見せる扁平化した尿細管細胞を伴う拡張した尿細管において OPN の mRNA も蛋白もともに増加していた。これらの細胞では OPN の受容体である CD44 も免疫組織染色で陽性であった。これら CD44 の発現に一致して PCNA もまた陽性であった。

CD44 の細胞増殖に関する調整機能に着目してみると、これらの知見から OPN はシスプラチンによる尿細管障害の急性期から回復期に至るまでの間、細胞再生に何らかの関与があると考えられた。

審査結果の要旨

【目的】オステオポンチン(OPN)は細胞の再生において鍵となるタンパク質と考えられている。その機序として OPN は様々な組織においてその受容体を介して、細胞同士の接着や集簇、細胞と細胞外基質との接着に関係があることなどが想定されている。腎、尿細管障害において OPN のもつ機能的な役割を明らかにするため、申請者らは、抗癌剤であるシスプラチンによる腎皮質、尿細管障害のモデルを作製し、その急性期から回復期において OPN 遺伝子の発現と蛋白の局在とを観察した。

【方法】Wistar ラットにシスプラチンをラット体重 1 kg あたり 5 mg の量で腹腔内に注入しシスプラチン腎症ラットを作製した。注入後 6, 14, 28 日に屠殺、組織を固定し、OPN の免疫組織染色によって蛋白、また *in situ* hybridization 法によって mRNA の局在を調べた。また間質線維化の指標とされる α -SMA、マクロファージのマーカーである ED-1、細胞増殖のマーカーである PCNA、OPN の受容体である CD44 などの局在も調べた。

【結果】急性尿細管障害の急性期においては、OPN の mRNA、蛋白ともに細胞片をその内腔に認める、障害された尿細管において著明に増加していた。しかし従来言われていたようなマクロファージの浸潤などとの関連は弱かった。一方、後半の回復期においては再生を見せる扁平化した尿細管細胞を伴う拡張した尿細管において OPN の mRNA、蛋白ともに増加していた。これらの細胞では OPN の受容体である CD44 も免疫組織染色で陽性であった。また、これら CD44 の発現に一致して PCNA もまた陽性であった。

【考察】従来から言われていた OPN の細胞浸潤を促進する作用はシスプラチンによる尿細管障害のモデルでは弱いものと考えられた。また同様に間質の線維化との関連も弱いものと考えられた。一方、細胞片を内在させた障害された尿細管における OPN の発現は、その RGD 配列によって細胞片による尿細管の閉塞を予防している可能性があると考えられた。また CD44 の細胞増殖に関する調整機能に着目してみると、OPN はシスプラチンによる尿細管障害の急性期から回復期に至るまでの間、発現が持続し、さらにその局在が CD44 陽性細胞や、PCNA 陽性細胞に近接していることから、細胞再生の過程において、何らかの役割を持つものと考えられた。以上から OPN はシスプラチンによる腎障害に於いて、腎保護的な役割を持つことが示唆された。

以上の如く、本研究は腎障害における OPN に関する新知見を明らかにした点に、学位論文としての価値を認める。