

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	井田 真規子
主 論 文 題 名				
Proximal-tubule molecular relay from early Protein diaphanous homolog 1 to late Rho-associated protein kinase 1 regulates kidney function in obesity-induced kidney damage (近位尿細管の早期Protein diaphanous homolog 1から後期Rho-associated protein kinase 1への分子リレーが肥満関連腎障害に関与する)				
(内 容 の 要 旨)				
肥満は腎障害を引き起こす。肥満関連腎症モデルマウスを用いた我々の検討では腎臓の近位尿細管において細胞肥大が認められた。また低分子GTP (guanosine triphosphate) 結合蛋白RhoAは脂肪細胞の系で細胞肥大に関与すると報告してきた。一方RhoAにはエフェクター分子としてProtein diaphanous homolog 1 (mDIA1) とRho-associated protein kinase 1 (ROCK) があり互いに協調して細胞分裂や細胞骨格の形成に深く関わっている。肥満関連腎障害におけるこれらの分子の役割に関しては未解明である。 肥満関連腎障害の経時的変化を検討するために、高脂肪食 (High fat diet:HFD) 負荷した肥満マウス (Diet induced obesity:DIO) の腎障害を検討した。HFD負荷3週後に、DIOでは近位尿細管細胞肥大と尿細管障害マーカーであるNeutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) の上昇、RhoA/mDIA1の上昇を認めたが、ROCKの上昇を認めなかった。HFD負荷12週間後に、DIOでは糸球体肥大、尿細管細胞肥大、尿NGALの上昇と尿アルブミンの上昇、RhoA/ROCKの上昇を認めたが、mDIA1の上昇は消失した。細胞周期に関する検討では3週、12週共にDIOでは腎臓内のp27Kip1の発現量が低下し、近位尿細管においてKi67陽性細胞数が増加したが、5-ethynil-2'-deoxyuridine (EdU) およびphosphorylated histone H3陽性細胞数には有意差を認めなかった。RhoAの過剰な活性化は細胞骨格の異常をもたらすと報告されていることより、DIOではp27Kip1の発現量が低下し、タンパク質やRNAの合成が増加するが、RhoAの過剰な活性化による細胞骨格の異常のため細胞分裂できず、細胞周期の停止が起こり細胞肥大が生じることが考えられた。 近位尿細管特異的ドミナントネガティブ <i>RHOA</i>過剰発現マウスではHFD負荷においてDIOと同様の肥満は認められるものの、腎臓肥大、糸球体肥大、尿細管細胞肥大、細胞周期の異常が改善し、尿NGALの低下、尿細管の炎症細胞浸潤の軽減を認めた。 ヒト近位尿細管細胞に120%の機械的進展刺激を負荷し、肥大の直接的な影響を検討したところ、ROCKの活性化とストレスファイバーの形成、炎症性サイトカインの発現上昇を認めた。 BMI22~26のヒト腎移植の正常腎ドナーの腎組織において、BMIは尿細管細胞面積と、尿細管細胞面積は尿NGALと相関を認め、BMIはmDIA1の発現と相関した。 以上より本研究ではRhoA/mDIA経路からRhoA/ROCK経路へのリレーが肥満前から肥満への尿細管細胞肥大や組織傷害に関わることが示された。肥満関連の腎障害の病態解明及び治療戦略に有益な情報を与える可能性が考えられた。				