

| | |
|---------|---|
| 学位授与番号 | 甲第 1654 号 |
| 学位授与年月日 | 平成 16 年 12 月 31 日 |
| 氏 名 | 北 川 清 樹 |
| 学位論文題目 | Blockade of CCR2 Ameliorates Progressive Fibrosis in Kidney (CCR2 阻害による進行性腎間質繊維化の治療効果) |
| 論文審査委員 | 主 査 教 授 金 子 周 一 副 査 教 授 馬 淵 宏 教 授 中 尾 眞 二 |

内容の要旨及び審査の結果の要旨

尿細管間質病変，特に腎間質線維化は進行性腎障害の病理学的特徴である。その障害の程度は病因を問わず，腎疾患に共通の予後規定因子である。間質線維化の進展過程において，単球/マクロファージの腎局所における浸潤および活性化がみられる。一方，monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) は，その受容体である CCR2 を介して単球/マクロファージの浸潤・活性化作用を有し，進行性腎障害に重要な役割を果たしていると考えられている。そこで本研究では MCP-1/CCR2 を標的分子として，間質線維化に対する治療効果を検討した。実験モデルとして進行性の間質線維化を特徴とする一側尿管結紮術 (unilateral ureteral obstruction; UUO) を施行した。MCP-1/CCR2 の制御として CCR2 欠損マウスならびに CCR2 阻害薬である propagermanium および RS-504393 を使用した。CCR2 阻害薬は UUO 施行 3 日前もしくは施行 4 日後より連日，経口投与した。間質線維化，F4/80 陽性単球/マクロファージ数および I 型コラーゲン，腎内 transforming growth factor- β (TGF- β)，MCP-1 の発現を検討した。その結果，wild-type マウスにおいて UUO 施行後 14 日目では，間質線維化に加えて，尿細管萎縮ならびに F4/80 陽性単球/マクロファージ浸潤が確認された。一方 CCR2 欠損マウスおよび CCR2 阻害薬投与マウスにおいて間質線維化が改善した。また間質線維化に寄与する I 型コラーゲンおよび TGF- β の発現が低下した。さらに F4/80 陽性単球/マクロファージ浸潤も改善し，その浸潤に寄与する MCP-1 の発現も低下した。加えて腎疾患発症後の治療効果を検討する目的で UUO 施行後 4 日目より CCR2 阻害薬の投与を開始した。その結果，間質線維化および単球/マクロファージ浸潤が UUO 施行前投与群とほぼ同等に改善した。

以上より MCP-1/CCR2 が腎間質線維化の進展に重要であり，進行性腎障害の新しい治療標的として MCP-1/CCR2 制御の有用性が示された。

本論文は，MCP-1/CCR2 制御が腎予後を規定する腎間質線維化の新しい治療標的として有用であることを示した重要な報告であり，腎臓病学の進歩に寄与し，学位に値する研究と評価された。