ヒト腎組織における部位特異的ヘムオキシゲナーゼ-1遺伝子発現の特徴とその臨床的意義

メタデータ	言語: jpn
	出版者:
	公開日: 2017-10-05
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 清水, 正樹
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15925

学位授与番号	甲第 1688 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 22 日
氏　　名	清 水 正 樹
学位論文題目	ヒト腎組織における部位特異的ヘムオキシゲナーゼ-1 遺伝子発現の特徴とその臨床的意義
論文審査委員	主 査　教 授　小 泉 晶 一
	副 査　教 授　中 尾 眞 二
	教 授　馬 渕 宏

内容の要旨及び審査の結果の要旨

ヘムオキシゲナーゼ (heme oxygenase, HO)-1 は、ヘム蛋白代謝における律速酵素で、種々の酸化ストレスにより誘導される。我々が見つけた先天性 HO-1 欠損症例では腎の尿細管間質傷害が病変の主体であったことから、HO-1 は腎組織における重要な細胞防御因子と考えられる。本研究では、種々のヒト腎疾患として、メサンギウム増殖性糸球体腎炎６３例、微少変化型ネフローゼ症候群９例、尿細管間質腎炎９例、ループス腎炎４例、急性尿細管壊死３例、巣状糸球体硬化症３例、膜性増殖性糸球体腎炎３例を対象とした。腎生検組織標本を用い in situ hybridization 法で HO-1 mRNA 発現様式を、免疫組織染色法で HO-1 蛋白発現を観察し、発現強度をポイント化して解析した。各種臨床データと比較しその臨床的意義について検討した。得られた結果は次のように要約される。

1. HO-1mRNA は、腎固有細胞としては、糸球体上皮細胞、ボウマン嚢上皮細胞、尿細管上皮細胞等すべての部位に発現を認めた。その他、浸潤マクロファージにも発現がみられた。
2. HO-1mRNA は、尿細管では近位側より遠位側で常に強く発現していた。
3. 近位尿細管では HO-1mRNA と HO-1 蛋白の発現に相関を認めたが、遠位尿細管では HO-1mRNA、HO-1 蛋白ともに近位尿細管より常に強く発現している傾向にあり、両者には相関を認めなかった。
4. HO-1mRNA の発現様式には疾患特異性は認めなかった。薬物療法を受けておらずかつ完全寛解期にある微小変化型ネフローゼ症候群においても腎組織中に HO-1mRNA の発現が必ず認められ、腎臓には常に酸化ストレスがかかっていることを窺わせた 。
5. HO-1mRNA の発現強度は、近位・遠位尿細管上皮細胞、糸球体上皮細胞ともに、蛋白尿の程度と相関を認めた。しかし、血尿やその他の臨床データとは相関を認めなかった。

以上の結果より、HO-1 は、酸化ストレスおよび腎機能増悪因子である糸球体性蛋白尿から上皮細胞を保護する役割を果たし、糸球体および尿細管上皮細胞にとって細胞防御機構上非常に重要な酵素であると考えられた。また、HO-1mRNA および HO-1 蛋白の発現様式は、ネフロンの各部位により異なっていることから、腎臓内での HO-1 発現は、ネフロンの部位特異的に調節されている可能性が示唆された。尿細管間質の障害はあらゆる腎疾患に共通する増悪進展過程であることから、本研究の知見は、進行性腎機能障害の病態解明、進行予防、治療法の開発に寄与する重要な研究成果であり、学位授与に値すると判断された。