ラット抗Thy1.1腎炎におけるマトリックスメタロプロテイナーゼ-2の発現

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:
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15241

学位授与番号	医博甲第1153号
学位授与年月日	平成7年3月25日
氏　　名	久田幸正
学位論文題目	ラット抗Thy1.1腎炎におけるマトリックスメタロプロテイナーゼ－2の発現
論文審査委員	主査　教授　小林健一
	副査　教授　岡田保典
	教授　馬渕　宏

内容の要旨及び審査の結果の要旨

近年，マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)による細胞外基質(ECM)の分解系が腎疾患でのECM代謝において重要な役割を果たしていることが推測されている。しかし，慢性的に進行する糸球体硬化の進展過程におけるMMPの関与は未だ明らかではない。本研究では，糸球体ECMの主要構成成分であるⅣ型膠原線維を基質とするMMP-2を糸球体固有細胞が産生することに注目し，糸球体硬化を生じるラット抗Thy1.1腎炎の慢性的におけるMMP-2の遺伝子および蛋白の発現ならびに活性化を検討した。

研究方法：200g雄性Sprague-Dawleyラットに抗Thy1.1あるいは対照血清0.7ml／100g体重を経静脈投与し腎炎を作製した。血清投与から第0，3，7，14，28，60病日に屠殺し腎摘した。光顕観察にてメサンギウム基質増生度の半定量化ならびに抗MMP-2抗体を用いた免疫組織染色にてMMP-2の糸球体内局在を検討した。次に摘出皮質からシービング法により糸球体を単離し，無血清下で24時間培養した後，培養上清中のMMP産生量をゼラチンザイモグラムにて定量化した。また精製糸球体より全RNAを抽出し，逆転写-PCR法にて各時期でのMMP-2遺伝子発現を検討し，抗血清投与前値との比率で半定量化した。

研究成績：1）抗Thy1.1腎炎において，メサンギウム基質の増生は第28病日をピークとし以後減少したが，第60病日においても全糸球体の31.2%-41.5%に硬化糸球体が残存した。2）免疫組織染色では，ECMが増生しているメサンギウム領域にMMP-2蛋白の発現が確認された。3）糸球体培養上清中には，MMP-2が第7病日から持続的に分泌されており，分子量62kDaの活性型MMP-2の存在が確認された。4）MMP-2遺伝子発現は，第14病日で対照に比し4.2倍，第28病日に5.0倍，第6病日に2.0倍と亢進していたが，対照血清群では不変であった。

以上の成績より，抗Thy1.1腎炎慢性期において，メサンギウム基質の増生に一致して糸球体局所でMMP-2が産生および活性化されていることが確認され，その発現が慢性の糸球体硬化の修復過程において重要な役割を演じていることが示唆された。これらの知見は，進行性腎障害の重要な因子である糸球体硬化の進展機序を考察するうえできわめて重要な基礎的観察であり，腎臓病学に資するところが大きいものと評価された。