

学位授与番号	甲第 1615 号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
氏 名	楊 永 紅
学位論文題目	Selective protection of renal tubular epithelial cells by heme oxygenase(HO)-1 during stress-induced injury (酸化ストレス下におけるヘムオキシゲナーゼ 1 の尿細管上皮細胞における選択的細胞保護作用)
論文審査委員	主 査 教 授 中 尾 眞 二 副 査 教 授 馬 淵 宏 教 授 並 木 幹 夫

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

ヘムオキシゲナーゼ (HO) -1 は生体防御機構上重要な酵素の一つである。ヒト腎組織内における *in vivo* の検討では、HO-1 蛋白の多くは尿細管上皮細胞や浸潤マクロファージにのみ発現していると報告されている。しかし、*in vitro* の実験系では、尿細管上皮細胞だけではなく、メサングウム細胞 (MC) などあらゆる腎固有細胞において誘導され得ると報告されている。このような *in vitro* と *in vivo* における所見の食い違いの原因を究明するために、本研究では、腎固有細胞の代表格である近位尿細管上皮細胞 (RPTEC) と MC のヒト由来培養細胞を用いて、各細胞における HO-1 蛋白および mRNA の発現パターンを検討した。さらに、HO-1 発現ピーク時における細胞保護効果を cytotoxicity assay を用いて検討し、細胞保護機構における HO-1 依存度の差についても検討した。得られた結果は次のように要約される。

1. HO-1 蛋白や mRNA の発現は、MC では、mRNA で 4 時間後、蛋白で 6 時間後をピークとし早期に誘導されたが、両者とも直ちに消失し、総発現量も少なかった。一方 RPTEC では、HO-1 蛋白もその mRNA も 12 時間をピークとして長時間持続的に強発現していた。
2. 両細胞群を対象として、HO-1 発現のピーク時における H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> などの酸化ストレス刺激下での細胞生存率を調べた。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、cyclosporine、gentamicin、cisplatin、カドミウム、亜硫酸のいずれにおいても、RPTEC では、あらかじめ HO-1 を発現させておいた細胞の方が、させなかった細胞より有意に高い生存率を示した。一方、MC ではそのような差は認められなかった。また、そのような細胞保護作用は HO-1 阻害薬によりブロックされた。

以上の結果より、細胞防御機構上の HO-1 依存度は細胞の種類によって異なっており、腎臓内では、RPTEC の細胞保護機構が HO-1 に強く依存していることが示された。したがって、RPTEC にとって HO-1 は細胞防御機構上非常に重要な酵素であると考えられた。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、腎臓疾患全体の治療法の向上に寄与する重要な研究成果であると判断された。