

学位授与番号	甲第1555号
学位授与年月日	平成14年12月31日
氏名	岩田 恭宜
学位論文題目	p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Contributes to Autoimmune Renal Injury in MRL-Fas ^{lpr} Mice (MRL-Fas ^{lpr} マウスの自己免疫性腎疾患におけるp38マップキナーゼの意義)
論文審査委員	主査 教授 向田 直史 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

全身性エリテマトーデス (以下 SLE) における細胞内シグナル伝達系, ことに p38 マップキナーゼ (以下 p38 MAPK) の役割に関しては未だ十分な解明がなされていない. 本研究ではヒト SLE 類似の症状を呈する MRL-Fas^{lpr} マウスモデルにおいて, p38 MAPK の関与とその抑制効果を選択的阻害薬である FR167653 (以下 FR) を用いて検討した.

研究方法: 雌性 MRL-Fas^{lpr} マウスを用いて, 腎障害が出現する 3 ヶ月齢, 出現後の 4 ヶ月齢より FR を飲水投与し, 生存率, 尿中蛋白排泄量, リンパ節腫脹スコアに加え, 腎内のマクロファージ, CD4, CD8 陽性 T 細胞, B220 陽性細胞およびリン酸化 p38 MAPK 陽性細胞を免疫組織学的に検討した. さらに腎皮質の TNF- α , MCP-1 mRNA 発現量を RT-PCR 法で評価した. 血清総 IgG, IgG サブクラス, および抗 ds-DNA 抗体価を ELISA 法にて測定し, 糸球体内 IgG 沈着スコアを評価した. さらに IL-1 β , TNF- α にて刺激したヒト近位尿細管上皮細胞を FR 共存下で培養し, MCP-1 mRNA 発現量を RT-PCR 法, MCP-1 濃度を ELISA 法にて測定した.

成績: 1) FR 投与群ではコントロール に比し生存期間の延長, 蛋白尿の減少およびリンパ節腫脹の抑制がみられ, 糸球体ならびに間質障害も改善した. 2) 傍糸球体, 間質および血管周囲のマクロファージ, CD4, CD8 陽性 T 細胞数, ならびに糸球体内および間質のリン酸化 p38 MAPK 陽性細胞数は FR 投与群で減少した. 3) 腎皮質の MCP-1, TNF- α mRNA 発現量は FR 投与群で抑制された. 4) 血清中の総 IgG, IgG サブクラス, 抗 ds-DNA 抗体価の低下が確認され糸球体への IgG 沈着も減少した. 5) 培養ヒト近位尿細管上皮細胞においては FR 共存により MCP-1 産生が抑制された.

以上の成績より p38 MAPK は MRL-Fas^{lpr} マウスの糸球体・間質において活性化されており, サイトカイン・ケモカインの発現および免疫グロブリン産生への関与が示された. これらの知見は自己免疫性腎障害の発症・進展機序を考える上で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.