

学位授与番号	医博甲第1475号
学位授与年月日	平成13年3月31日
氏名	坂井宣彦
学位論文題目	半月体形成腎炎における p38 mitogen-activated protein kinase の意義

論文審査委員	主査	教授	小林健一
	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

本研究は、炎症過程における細胞内シグナル伝達系である p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) のヒト半月体形成性腎炎における意義、ならびにそのリン酸化抑制効果を実験半月体形成性腎炎を用いて検討した。

研究方法：半月体形成性腎炎 34 例、微小変化型ネフローゼ症候群 3 例ならびに健常者 20 例を対象に、病理組織学的所見にくわえて、リン酸化 p38MAPK、活性型 NF- κ B、CD68 および CCR5 陽性細胞の局在、ならびに ELISA 法にて測定した尿中 macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α) につき検討した。さらにラット培養メサングウム細胞を用いて、p38MAPK リン酸化に対する新しい抗炎症薬、FR167653 (FR) の効果をウエスタンブロット法により検討した。くわえて、雄性ウィスター京都ラットに半月体形成性腎炎を作製し、FR32mg/kg を 6 日間皮下投与した。腎炎惹起 6、56 日目に腎を採取し、免疫組織化学的にリン酸化 p38MAPK、MIP-1 α の局在ならびに逆転写-PCR 法により腎皮質の MIP-1 α 遺伝子発現を検討した。

成績：ヒト半月体形成性腎炎において、半月体を中心にリン酸化 p38MAPK 陽性細胞がみられ、細胞性半月体形成率、糸球体内 CD68、活性型 NF- κ B 陽性細胞数および尿中 MIP-1 α 値と正相関を示した。CCR5 陽性細胞の大部分はリン酸化 p38MAPK 陽性であった。ステロイド療法により、疾患活動性の低下に一致して糸球体内リン酸化 p38MAPK、活性型 NF- κ B 陽性細胞数は減少し、尿中 MIP-1 α 値は測定感度以下となった。FR 添加によりラット培養メサングウム細胞の IL-1 β 誘導性 p38MAPK リン酸化が抑制された。さらに FR 投与により、ラット実験半月体形成性腎炎惹起 6 日目の半月体形成率ならびに蛋白尿は低下し、リン酸化 p38MAPK および MIP-1 α 発現も抑制された。くわえて腎炎惹起後 56 日目の糸球体硬化および間質線維化が抑制され、腎機能保護効果を認めた。以上の結果より、半月体形成性腎炎の発症・進展における p38MAPK リン酸化を介した活性型 NF- κ B および MIP-1 α の重要性が示された。これらの知見は腎炎の新しい治療標的分子を考えるうえで重要であり、腎臓病学に資するところが大きいものと評価された。