

論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )	氏名	山田 敬子
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
<p>論 文 題 目</p> <p>Expression of age-related factors during the development of renal damage in patients with IgA nephropathy (IgA 腎症患者の腎生検組織における老化関連因子の発現に関する検討)</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p>主 査 教授 小林 正夫</p> <p>審査委員 教授 田妻 進</p> <p>審査委員 准教授 大上 直秀</p>			
<p>〔論文審査の要旨〕</p> <p>慢性腎臓病 (CKD) は、全世界で8-16%の有病率であると推定され、世界的な問題として認識されている。健常人においても加齢とともに腎機能が低下し、70歳以上では約40%がCKD患者であり、その病理像は腎間質の線維化である。一方、CKDが腎不全に移行する過程で共通してみられる病理像も腎間質の線維化であり、腎の老化とCKDの進行に同一の病態が関与していると推測される。</p> <p>近年、様々なストレスによって臓器の老化が誘導されることが報告されている。腎障害との関連が基礎研究で示されている老化関連因子としては、酸化ストレスによるDNA障害の増加、細胞周期の停止した細胞の蓄積、抗老化蛋白であるKlotho蛋白の減少があげられる。本研究は、最も頻度の高い慢性糸球体腎炎である IgA 腎症の腎生検組織を用いて、酸化ストレスによる DNA 障害のマーカーとして 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)、細胞周期の停止のマーカーとして p16、抗老化蛋白である Klotho 蛋白の発現を評価し、それらの因子と腎疾患の進展との関連を検討した。</p> <p>広島大学病院にて腎生検を施行した IgA 腎症の患者 71 人について、8-OHdG、p16、Klotho 蛋白の免疫染色を行い、IgA 腎症の病理学的分類の Lee 分類を用いて 5 群に分類し老化関連因子の発現との関連を検討した。また、腎予後に関連する IgA 腎症の病理学的な評価法</p>			

として確立しているオックスフォード分類を用いメサンギウム細胞増殖、糸球体分節状硬化、尿細管萎縮/間質線維化のそれぞれの病変と老化関連因子の関連も検討した。さらに臨床的に IgA 腎症の予後に関連する年齢、肥満、高血圧、蛋白尿と老化関連因子を説明変数に用いて、病的に最も腎予後を反映させる腎線維化との関連を、重回帰分析で検討した。

Lee 分類を用いた評価では、IgA 腎症の進行とともに 8-OHdG、p16 の発現は増加し、Klotho 蛋白の発現は減少した。オックスフォード分類では、メサンギウム細胞増殖、糸球体分節状硬化が認められる群は、8-OHdG、p16 の発現が増加した。尿細管萎縮/間質線維化においては、障害が高い群では p16 の発現は増加し、Klotho 蛋白の発現は減少した。単重回帰分析では、腎線維化と年齢、BMI、収縮期血圧、尿中蛋白量、8-OHdG、p16、Klotho 蛋白の発現は有意な相関を示した。重回帰分析では年齢、p16 の発現の増加、Klotho 蛋白の発現の低下は独立して腎線維化と相関した。

細胞周期の停止した細胞の腎での蓄積は、次のストレスへの感受性を亢進させるのみではなく、様々な液性因子を分泌し臓器障害を高めることが知られており、本研究でも IgA 腎症の進行とともに p16 の発現は増加していた。

Klotho 蛋白の発現が低下すると腎障害が増悪し、逆にその過剰発現は腎保護効果を有していることが報告されており、Klotho 蛋白の発現を維持することは、今後の腎障害の進展を阻止する可能性がある。

一方、8-OHdG は、糸球体障害に伴って上昇しており、IgA 腎症における酸化ストレスによる DNA 障害は、主として糸球体障害に伴って引き起こされることが示唆された。重回帰解析では 8-OHdG は腎線維化の独立した因子とはならなかったが、Lee 分類における検討では、組織障害に伴い 8-OHdG の発現が亢進していた。これは、酸化ストレスによる DNA 障害は正常な個体においても起こっており、そのすべてが臓器障害を反映するものではないからであると考えられた。

以上の結果から、本論文は IgA 腎症の進展にともなって、酸化ストレスによる DNA 障害の増加と細胞周期の停止した細胞の蓄積、Klotho 蛋白の減少が起こり、これら老化関連因子の発現の変化は、腎疾患の進展に関与している可能性があることを示した、優れた論文であると考えられる。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。