

第80回麻布獣医学会 一般講演2

レーザー・マイクロダイセクション (LMD) 法と 分子病理学的手法を用いた腎糸球体傷害の寛解機構 に関する研究

代田 欣二¹, 配島 淳子², 井上 薫³, 櫻田 陽右¹, 村上 賢⁴

¹附置生物科学総合研究所, ²現財団法人残留農薬研究所,
³現国立医薬品食品衛生研究所, ⁴麻布大学・分子生物学研究室

糸球体疾患の多くは進行性で、従来、その進行機構に関する研究が数多くなされている。しかし、糸球体疾患の中には自然寛解する例もあることから、この寛解メカニズムの解明もまた、糸球体疾患の治療法の開発に強いインパクトを与えると考えられる。そこで、我々は緩解する実験腎炎であるラット抗Thy-1腎炎に着目し、一旦傷害を受けた糸球体がほぼ正常に戻るまで、どのような因子や現象が関わるのかを検証した。

【材料と方法】ラットに抗Thy-1抗体を一回投与して糸球体腎炎を惹起した後、糸球体がほぼ正常像に修復する投与後8週まで、継時的に腎臓を採取し病理組織学的、免疫組織学的、分子病理学的に検索した。本研究では、糸球体局所における諸因子の遺伝子発現状態を定量的に観察するため、レーザーで腎組織切片から糸球体のみを切り出して (LMD法)、これを材料とした。

【結果】抗体投与後、速やかに腎糸球体の崩壊が生じ、

毛細血管によって構築される糸球体構造が著しく損なわれた。その後1週から2週間で糸球体に著しいメサンギウム細胞 (M細胞) の増殖 (修復過程で起こる過剰な細胞増殖) が起きたが、4週頃より細胞数が減少し始め、8週でほぼ正常像に戻った。細胞減少におけるアポトーシス (AP, プログラム細胞死) の関与を解析したところ、細胞数が減少する時には糸球体内でAP促進因子であるBaxの遺伝子発現量が高くなり、増殖したM細胞には正常組織では観察されないBax蛋白や遺伝子が発現しており、ミトコンドリア経路を介したAPの誘導が、修復における細胞減少に関与すると考えられた。さらに、糸球体構造の修復は血管構造の再構築を伴うことから、糸球体内の血管新生因子 (VEGFおよびFGF-2) とその受容体 (flk-1およびFGFR) のタンパク、遺伝子の発現状態を観察した。その結果、VEGFとFGF-2が糸球体構成細胞より産生され、内皮細胞に作用し、本腎炎における糸球体再構築に役割を担うことが示唆された。