Newly identified molecules related to podocyte injury induced by Adriamycin

授与機関名　順天堂大学

学位記番号　乙第 2342 号

Newly identified molecules related to podocyte injury induced by Adriamycin

(アドリアマイシンによるポドサイト障害に関連する新規分子の同定)

王　娟（わん　じゅあん）

博士（医学）

論文内容の要旨

ヒトの糸球体疾患における上皮細胞（ポドサイト）障害は、蛋白尿の出現を引き起こし、最終的には腎機能障害に至る極めて重要な病態である。我々はヒトのポドサイト障害の機構を解明するため、モデルとしてアドリアマイシン(ADR)誘発腎炎モデルマウスを用いた。マウスの ADR 誘発腎炎モデルでは、蛋白尿に伴って足突起の融合、 ポドサイトの特異的なマーカーであるネフリン・ポドシン・シナプトポディンなどの発現量の減少、アポートシスが認められる（Asanuma K, *et al.* Am J Nephrol, 2011; 33: 537-549. Wang Y, *et al.* Kidney Int, 2000; 58 (4): 1797–804.）。

そこで我々は podocyte 障害に関連する遺伝子を明らかにするために、正常ポドサイトと ADR 誘発障害ポドサイトから RNA を抽出し、マイクロアレイアッセイを行い、比較検討した。その結果、発現が著しく増加する fos-like antigen-1 (FOSL1), と著しく低下する regulator of G protein signaling 2 (RGS2)を同定した。それらの発現を確認するために real-time PCR を行ったところ、FOSL1mRNA 発現は有意に上昇し($p<0.001$)、RGS2mRNA 発現は有意に低下した($p<0.001$)。免疫染色では、ADR 添加 24 時間後に FOSL1 の発現は増加し、RGS2 の発現は低下していた。ADR 投与に惹起した腎硬化マウスにおける FOSL1 の発現は経時的に増加し、細胞核へ移行することが確認され、RGS2 の発現は ADR 注射後 15 日で減弱した。

今回の研究から、新規分子として FOSL1 と RGS2 が ADR によるポドサイト障害に大きく関与している可能性が示された。今後、本研究の結果に基づき、ポドサイト障害機序を詳細に検討する必要がある。