

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2494 号

Progranulin deficiency attenuates tubulointerstitial injury in mice unilateral ureteral obstruction model

片側尿管閉塞モデルマウスにおける腎尿細管障害は、Progranulin の欠損により軽減する

足立 恵理 (あだち えり)

博士 (医学)

論文内容の要旨

腎尿細管間質障害は、慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) における腎機能障害進展の過程における重要な病理学的変化である。Progranulin (PGRN) は炎症や腫瘍の増殖に関与している成長因子であり、TNF 受容体 (TNFR) のリガンドとして報告されている。PGRN は、臓器あるいは疾患によって炎症と抗炎症作用の相反する性質を有している。過去に PGRN と肝線維化の関連性は報告されているが、腎線維化への関与は明らかにされていない。本研究の目的は、尿細管間質線維化のモデルである片側尿管閉塞 (Unilateral Ureteral Obstruction; UUO) マウスの腎組織における PGRN の役割を調べることである。8 週齢の PGRN ノックアウトマウス (KO) と野生型マウス (WT) を、UUO 後 3 日目と 7 日目に安楽死させ、腎臓を採取してその後の解析を行った。定量的 PCR 法による PGRN の発現は UUO-WT マウスの腎臓において Control-WT マウスよりも高かった。UUO-KO マウスでは、尿細管障害 (尿細管管腔の拡張や一部管腔内の円柱形成、尿細管間質の拡大・細胞浸潤および線維化) などの組織学的変化が、UUO-WT マウスに比べて改善されていた。さらに、定量的 PCR 法により、UUO-KO マウスでは、炎症関連遺伝子 (*I11b*, *Tnf α* , *I16*, *Adgre*, *Cc12*) と線維化関連遺伝子 (*Tgfb*, *Acta2*, *, *Col1A2*) の腎 mRNA 発現量が UUO-WT マウスに比べて低下していることが明らかになった。これらの結果から、PGRN の欠損は、UUO マウスにおいて腎臓における炎症や尿細管間質の線維化を抑制することが示唆された。*