

## 論文内容の要約

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	足立恵理
論文題名	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		

### 論文内容の要約 (1,000字~1,500字)

【目的】慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) は、原疾患に関係なく、慢性的な腎障害や腎機能低下を示す疾患の総称である。尿細管間質の慢性炎症および線維化は、CKDにおける腎機能障害進展において共通の病理学的プロセスであり最終形態である。そのため、腎の慢性炎症および線維化の機序を解明することは非常に重要な課題である。Progranulin (PGRN) は成長因子であり、炎症性サイトカインの一つであるTNF $\alpha$ の受容体であるTNF受容体 (TNFR) のリガンドとして炎症や腫瘍の増殖に関与している。PGRNの腎保護作用は、TNF/TNFR経路の阻害を介した炎症の軽減と関連していることがいくつかの研究で報告されている。さらにこれまでの報告において腎機能と血中TNFR濃度には強い相関がみられていることも併せて、PGRNも腎機能障害の進展において何らかの影響を及ぼしている可能性がある。本研究の目的は、尿細管間質線維症のモデルである片側尿管閉塞 (Unilateral Ureteral Obstruction; UUO) マウスを作製し、尿細管間質障害および線維化におけるPGRNの役割を調べることである。

【方法】8週齢のPGRNノックアウトマウス (KO) と野生型マウス (WT) に対してそれぞれUUOとsham手術を行った。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。マウスはそれぞれ野生型コントロールマウス (Control-WT)、野生型UUOマウス (UUO-WT)、PGRNノックアウトUUOマウス (UUO-KO) に群分けし、計6群となった。

【結果】腎組織においてPGRNは近位尿細管に発現し、UUO-WTマウスのUUO腎ではControl-WTマウスよりも強く発現を認めた。UUO腎では尿細管間質障害 (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認められた。UUO-KOマウスでは、UUO-WTマウスと比較して前述の組織学的変化は軽減が観察され、定量スコアにおいてもUUO-WTマウスよりも有意に抑制されていた。さらに定量的PCR法において、炎症関連遺伝子 (*Il1b*, *Il6*, *Tnfa*, *Ccl2*, *Argre*) を測定したところ、いずれもUUO-KOマウスはUUO-WTマウスと比べてmRNA発現が低下していた。線維化関連遺伝子 (*Tgfb1*, *Acta2*, *Fn1*, *Col1A2*) のmRNA発現も炎症同様にUUO-KOマウスにおいて発現が抑制されていた。これらの結果より、UUO-KOマウスではUUOによる尿細管間質障害および線維化は有意に抑制された。

【考察】今回の研究では、PGRNの欠損は腎尿細管間質線維症の病態において尿細管間質の炎症や線維化を抑制する可能性が示唆された。