

学位授与番号：甲 982 号

氏 名：伊藤 秀之

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 27 年 2 月 12 日

学位論文名：

**PGD2-CRTH2 受容体シグナルは腎尿細管間質の線維化を促進する**

主論文名：

**PGD2-CRTH2 Pathway Promotes Tubulointerstitial Fibrosis.**

**(PGD2-CRTH2 受容体シグナルは腎尿細管間質の線維化を促進する)**

学位審査委員長：教授 吉村道博

学位審査委員：教授 岡野ジェームズ洋尚 教授 黒坂大太郎

## 論文要旨

論文提出者名	伊藤 秀之	指導教授名	横尾 隆
<p style="text-align: center;"><b>PGD<sub>2</sub>-CRTH2 Pathway Promotes Tubulointerstitial Fibrosis</b> (PGD<sub>2</sub>-CRTH2 受容体シグナルは腎尿細管間質の線維化を促進する)</p> <p style="text-align: center;">Hideyuki Ito, Xiaoxiang Yan, Nanae Nagata, Kosuke Aritake, Yoshinori Katsumata, Tomohiro Matsuhashi, Masataka Nakamura, Hiroyuki Hirai, Yoshihiro Urade, Koichiro Asano, Masato Kubo, Yasunori Utsunomiya, Tatsuo Hosoya, Keiichi Fukuda and Motoaki Sano Journal of American Society of Nephrology 2012; 23: 1797-1809</p> <p><b>【要旨】</b></p> <p>今日、慢性腎臓病（CKD）は公衆衛生上の大きな問題として世界的な注目を集めている。その原因疾患に関わらず、CKD の進展において腎尿細管間質の線維化は共通の組織変化であり、腎機能の予後規定因子としても認識されている。</p> <p>リポカリン型プロスタグランジン D2 合成酵素（L-PGDS）は、PGH<sub>2</sub>から PGD<sub>2</sub>への変換を触媒する。糖尿病性腎症早期において尿中 L-PGDS 排泄が増加することや、アドリアマイシン誘導性腎症において尿細管上皮細胞における L-PGDS 発現が亢進することから、腎局所で産生された L-PGDS が CKD の進展において促進的に作用する可能性が示唆されている。本研究では、L-PGDS により腎局所で誘導された PGD<sub>2</sub>が、CRTH2 受容体を介した Th2 リンパ球の活性化を惹起して、尿細管間質線維化の促進に寄与することを見出した。</p> <p>まず我々は、マウスモデルにおいて、片側尿管結紮（UUO）後の尿細管上皮細胞で L-PGDS が <i>de novo</i> に産生されることを明らかにした。</p> <p>また、L-PGDS ノックアウトマウスおよび CRTH2 ノックアウトマウスにおいては、UUO 後の尿細管間質線維化が抑制されており、皮質への Th2 リンパ球浸潤および Th2 サイトカインである IL-4、IL-13 の産生が有意に抑制されていることを明らかにした。</p> <p>さらに、CRTH2 阻害薬を UUO 施行後 3 日目からマウスに経口投与することにより、尿細管間質の線維化を有意に抑制し得た。</p> <p>IL-4 または IL-13 を遺伝子的に欠損したマウスでは UUO によって誘導される尿細管間質の線維化が有意に抑制されることも新たに見出した。</p> <p>これらの結果から、PGD<sub>2</sub> による CRTH2 受容体の活性化を阻害することは、CKD における腎間質線維化の進展を抑制する上で有効な治療戦略となる可能性が示唆された。</p>			

## 論文審査の結果の要旨

伊藤秀之氏提出の学位申請論文は、主論文 1 編 (Journal of American Society of Nephrology. 2012;23:1797-1809) よりなり、タイトルは、PGD2-CRTH2 pathway promotes tubulointerstitial fibrosis (腎尿細管間質線維化におけるプロスタグランジン D2 および CRTH2 受容体の役割に関する検討) であり、横尾 隆教授のご指導で作成された。

慢性腎臓病 (CKD) の進展において腎尿細管間質の線維化は共通の組織変化であり、腎機能の予後規定因子としても認識されている。リポカリン型プロスタグランジンD2合成酵素 (L-PGDS) は、PGH<sub>2</sub>からPGD<sub>2</sub>への変換を触媒する。糖尿病性腎症早期において尿中L-PGDS排泄が増加することや、アドリマイシン誘導性腎症において尿細管上皮細胞におけるL-PGDS発現が亢進することから、腎局所で産生されたL-PGDSがCKDの進展において促進的に作用する可能性が示唆されている。本研究では、L-PGDSにより腎局所で誘導されたPGD<sub>2</sub>が、CRTH2受容体を介したTh2リンパ球の活性化を惹起して、尿細管間質線維化の促進に寄与することを見出した。まず、マウスモデルにおいて、片側尿管結紮 (UUO) 後の尿細管上皮細胞でL-PGDSがde novoに産生されることを明らかにした。また、L-PGDSノックアウトマウスおよびCRTH2ノックアウトマウスにおいては、UUO後の尿細管間質線維化が抑制されており、皮質へのTh2リンパ球浸潤およびTh2サイトカインであるIL-4、IL-13の産生が有意に抑制されていることを明らかにした。さらに、CRTH2阻害薬をUUO施行後3日目からマウスに経口投与することにより、尿細管間質の線維化を有意に抑制し得た。IL-4またはIL-13を遺伝子的に欠損したマウスではUUOによって誘導される尿細管間質の線維化が有意に抑制されることも新たに見出した。これらの結果から、PGD<sub>2</sub>によるCRTH2受容体の活性化を阻害することは、CKDにおける腎間質線維化の進展を抑制する上で有効な治療戦略となる可能性が示唆された。

平成 27 年 1 月 29 日、岡野ジェイムス洋尚教授、黒坂大太郎教授のご臨席の下、口頭試問を実施した。席上、CRTH2 阻害薬を全身投与した場合に全血中の Th2 に与える影響はどうか、Th2 を抑制すると Th1 活性は誘導されないのか、Wilde Type に比べて L-PGDS-KO マウスでは UUO 後の尿細管腔が有意に拡大していたが、CRTH2 阻害と IL-4/IL-13 受容体阻害では線維化抑制という面ではどちらが有力か、CRTH2 受容体阻害剤は将来的にどのような疾患を対象に応用したいと考えているか、本研究において TGF- $\beta$  の動きについては検討したかなど多数の質問があったが、伊藤氏は全て適確に解答した。慎重審議の結果、本論文は、学位申請論文として十分価値あるものと判断された。