



FSGS as an Adaptive Response to
Growth-Induced Podocyte Stress

メタデータ	言語: English 出版者: American Society of Nephrology 公開日: 2020-06-21 キーワード: 作成者: 西園, 隆三, Nishizono, Ryuzoh, Kikuchi, Masao, Su, Q. Wang, Mahboob, Chowdhury, Viji, Nair, John, Hartman, Fukuda, Akihiro, Larysa, Wickman, Jeffrey, B. Hodgin, Markus, Bitzer, Abhijit, Naik, Jocelyn, Wiggins, Matthias, Kretzler, Roger, C. Wiggins メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10458/6183

論 文 要 旨

博士課程 甲・乙	第 441 号	氏 名	西園 隆三
<p>[論文題名]</p> <p>FSGS as an Adaptive Response to Growth-Induced Podocyte Stress Journal of the American Society of Nephrology, October 2017 28: 2931-2945; published ahead of print July 18, 2017, doi:10.1681/ASN.2017020174</p> <p>[要 旨]</p> <p>腎臓の糸球体を構成する毛細血管は三層構造となっており、外側より糸球体上皮細胞(ポドサイト)、基底膜、内皮細胞で構成される。糸球体硬化はポドサイトが血管壁全体を覆うことができなくなることで進行するが、そのメカニズムは完全には解明されていない。我々はトランスジェニックラットを用いてそのメカニズムを検証した。</p> <p>ポドサイトを構成する蛋白の一種であるポドシンの遺伝子操作を行い、ポドサイトが肥大しないモデルラットを作製した。そのラットは成長するにつれ糸球体も大きくなるが、ポドサイトはある一定以上には肥大できないため(ミスマッチパターン)、徐々にポドサイトが基底膜から脱落する。その部位から蛋白が漏出し続けるとことで糸球体硬化が進行し、生後7ヶ月までにヒトの巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)に似た病変を発症した。更に片方の腎臓を摘出することでFSGSの進行速度は増加した。</p> <p>モデルラットにて初期のFSGSでは1つの糸球体における平均ポドサイト数は低下しておらず、一部糸球体係蹄壁のループ部分のポドサイトが消失していた。その部位にボーマン囊の上皮細胞(PEC)が浸潤し覆う形となり徐々に硬化が進み、FSGSは増悪した。</p> <p>モデルラットに発症したFSGSの進行を抑制するためにカロリー制限、mTOR阻害薬投与、アンジオテンシン変換酵素阻害薬投与の3つの治療法が有効であった。カロリー制限とアンジオテンシン変換酵素阻害薬の併用はより効果が高かった。</p> <p>これらはポドサイトの肥大、糸球体基底膜からの脱落を抑制することでFSGSの進行を抑制しており、FSGSがある程度進行してから治療を開始しても有効であった。今回の一連の研究結果より、ヒトにおいてもポドサイトの肥大、基底膜からの脱落を防ぐことが、FSGSの治療ターゲットとなり得る可能性があることが示唆された。</p>			

備考 論文要旨は1,000字程度にまとめるものとする。