

論文の内容の要旨

氏名：北 井 真 貴

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：自己免疫性慢性糸球体腎炎に対する Spleen tyrosine kinase 阻害薬の効果

【目的】

Fc 受容体 γ 鎖(FcR γ)は自己免疫性の糸球体腎炎において重要な役割を担うと考えられ、その抑制によって腎障害の発症と進展を抑制できる可能性が高い。そこで本研究では FcR γ 鎖のシグナル伝達を担う Syk をターゲットとし、その阻害薬を用いて FcR γ 鎖の機能を抑制し、自己免疫性の糸球体腎炎の治療薬としての可能性を検討することとした。

【方法と結果】

自然発症型 SLE モデルマウスとして知られる NZB/W F1 マウス(16 週齢,雄)に対して、Syk 阻害薬である R406 を 5mg/kg で経口投与を 20 週間、週 6 日、1 日 2 回行った(n=7)。20 週後、36 週齢で心臓採血行い、腎臓、脾臓の摘出を行った。2 週間毎に 24 時間畜尿を行ったところ、R406 投与群において尿蛋白の出現を遅らせ、血清クレアチニンの上昇を抑制した。H-E,PAS 染色では R406 投与群において、組織学的変化は抑制されていた。また IgG、C3 の沈着も抑制されていた。次にポドサイトへの影響を検討したところ、ネフリン mRNA は R406 投与群において抑制されていたが、ポドシン mRNA は有意差を認めなかった。またネフリン、ポドシン共に Western blotting 法によるタンパク発現に有意差は認めなかったが、酵素発色法による染色においてネフリン、ポドシン共に R406 投与群で増加傾向であった。さらに胎児型 Fc 受容体への影響について検討したところ、mRNA、タンパク発現共に有意差は認めなかった。また腎臓組織中の p38MAPK のリン酸化は R406 投与群で抑制されていた。

【考察】

Syk 阻害薬の投与により、腎障害の抑制効果が得られた。またネフリンのタンパクは減少し、基底膜の障害は起こっているが、蛋白合成能は保たれており、減少を補うために mRNA 産生が増加していると考えられた。Syk は Fc 受容体のシグナル伝達を担っている。FcR γ は Fc γ 受容体 I,III の共通サブユニットであり、R406 はその両者を抑制しており、Fc 受容体シグナルを抑制することで自己免疫性慢性糸球体腎炎の病態の抑制が可能であると考えられる。さらに Syk と相互作用があるとされる p38MAPK の活性化も抑制される可能性が示唆された。今後さらに Fc 受容体を直接阻害する物質を用いて、さらなる検討が必要である。

【まとめ】

Fc 受容体のシグナル伝達を伝える分子として重要な役割を担う Syk を阻害し、その効果と機序を検討した。自己免疫性の慢性糸球体腎炎における細胞内シグナル Syk の重要性とその病態に影響する機序を明らかにし、本疾患の新しい治療薬としての可能性が示された。