

論文の内容の要旨

氏名：根 岸 英理子

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：補体 C3 の高血圧病態への関与

メサンジウム細胞（mesangial cells : MC）や血管平滑筋細胞（vascular smooth muscle cell : VSMC）などの間葉系細胞には、完全に分化した収縮型と、未分化の合成型という 2 つの形質がある。本態性高血圧モデル動物である高血圧自然発症ラット（spontaneously hypertensive rats : SHR）では、間葉系組織が正常血圧の Wistar Kyoto ラット（WKY ラット）に比し合成型に近くなっている。その原因として SHR の間葉系組織では補体 C3 が高発現し、間葉系組織を合成型にしている事がわかってきた。また補体 C3 は、腎尿細管の上皮間葉化現象（epithelial-mesenchymal transition : EMT）により間葉化した組織において組織レニン・アンジオテンシン（renin-angiotensin : RA）系を活性化し、高血圧に関与している事が認められた。そこで今回の研究では、SHR の高血圧病態における補体 C3 の関与を確認するため、新しい遺伝子編集技術であるジンクフィンガーヌクレアーゼ（zinc finger nucleases : ZFN）法により C3 ノックアウト（C3 knock out : C3 KO）SHR を系統樹立し、*in vivo* で正塩および高塩負荷での血圧、心血管臓器の形質、腎内組織 RA 系における補体 C3 の役割を検討した。*in vitro* で腎メサンジウム細胞（MC）の増殖能、合成型形質マーカーを評価した。正塩では Tail cuff 法およびテレメトリー法とも C3 KO SHR の血圧は同週齢 SHR と同等であったが、塩分負荷では Tail cuff 法およびテレメトリー法とも SHR で血圧が上昇し塩分感受性高血圧を示したが、C3 KO SHR では塩分負荷による血圧上昇は観られなかった。WKY ラットに比し SHR では尿中ノルエピネフリン排泄量が著明に増加し、C3 KO SHR では尿中ノルエピネフリン排泄量の増加はみられなかった。生直後の大動脈平滑筋の合成型形質マーカー SMembrin 発現は WKY に比し SHR で亢進、C3 KO SHR で抑制されており、C3 が SHR の平滑筋を合成型にしていた。SHR の腎髄質では上皮細胞のマーカーの E-カドヘリン発現が低下し、EMT が起こっており、同時にレニン発現が亢進していたが、C3 KO SHR ではみられなかった。SHR の腎髄質では合成型形質マーカー L-カルデスモン、間葉系組織を合成型に変換する転写因子 KLF-5 mRNA の発現は高く、C3 KO SHR では低下していた。レニン発現を刺激する転写因子 LXR α mRNA 発現は SHR で発現亢進を認めた。腎内アンジオテンシン II（Angiotensin II : Ang II）産生は正塩、高塩とも SHR で高く、C3 KO SHR で低下していた。*in vitro* では SHR 由来 MC では増殖が亢進し、合成型形質マーカーオステオポンチン mRNA 発現は亢進していたが、C3 KO SHR 由来 MC では抑制されていた。このように SHR では補体 C3 が高発現する事により、WKY ラットに比較して間葉系組織が脱分化しており、血管平滑筋細胞やメサンジウム細胞の増殖が亢進し、さらに補体 C3 は腎尿細管上皮を EMT により間葉化して、腎内レニンの発現亢進から Ang II を産生し RA 系の活性化をおこし、求心交感神経系活性を刺激し、塩分感受性高血圧を起こし、心血管リモデリングおよび腎硬化症に引き起こしていると考えられた。