

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：（主査） 教授 森 山 光 彦

（副査） 教授 高 橋 昌 里 教授 橋 本 修

教授 武 井 正 美

本態性高血圧モデルラットである 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 zinc finger nucleases 法を用いて、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 の機能を検討した。さらに 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検出して評価した。正常血圧の Wister Kyoto (WKY)ラットをコントロールとして用いた。

正塩では、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 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察されなかった。また、WKY ラットに比し SHR では尿中ノルエピフリン排泄量が著明に増加したが、C3 KO SHR では尿中ノルエピフリン排泄量の増加は認められなかった。生直後の大動脈平滑筋の合成型形質マーカーである SMemb 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、上皮細胞マーカーの E-カドヘリン発現が低下していることより、epithelial-mesenchymal transition (EMT) が励起されており、同時にレニン発現の亢進が認められたが、C3 KO SHR では認められなかった。さらに 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。一方レニン発現を刺激する転写因子 LXRα 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 で高く認められ、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。

以上の結果より SHR では補体 C3 が高発現すること事により、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 MC 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 を生産し RA の活性化をおこし、求心交感神経活性を刺激し、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。

研究計画は十分に勘案されている。また臨床的にも非常に有用な研究である。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成 29 年 2 月 22 日