

氏名(生年月日)	西 ^{ニシ} 村 ^{ムラ} 佐代子 ^{サヨコ}
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第 2311 号
学位授与の日付	平成 17 年 3 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	ラット腎虚血再灌流モデルにおける CD2AP 発現の検討
主論文公表誌	東京女子医科大学雑誌 第 74 卷 第 12 号 690-697 頁 2004 年
論文審査委員	(主査) 教授 二瓶 宏 (副査) 教授 吉岡 俊正, 江崎 太一

論文内容の要旨

〔目的〕

CD2-associated protein (CD2AP) はリンパ球などに存在する接着因子 CD2 と結合する蛋白として同定された分子である。CD2AP は腎臓では糸球体上皮細胞や尿細管細胞に発現し、骨格蛋白や機能蛋白との相互作用が推測されているが、その生理的意義や役割については不明な点が多い。

今回、我々は尿細管の障害を誘発する腎虚血再灌流障害 (IRI) モデルラットにおける発現動態と、培養細胞を用いて CD2AP と関連する遺伝子群について検討した。

〔対象および方法〕

雄性 Wistar ラットを用い、両側腎動静脈をクランプ後再灌流し IRI を作製し、1, 3, 10 日目に検体採取を行った。CD2AP の発現は、real-time PCR 法、Western blot 法、免疫組織化学的染色法を用いて検討した。さらに、腎皮質集合管細胞由来の培養細胞 (M1 細胞) で CD2AP を遺伝子導入し、real-time PCR 法を用いて関連する遺伝子群の mRNA の検索を行った。

〔結果〕

IRI 群において血清クレアチニンは 1 日目をピークとして有意に上昇し、腎障害が惹起された。CD2AP は mRNA の発現に続いて蛋白が誘導され、10 日後にも充進していた。染色では糸球体上皮細胞および近位・遠位・集合管尿細管に局在が認められたが、尿細管での染色性は蛋白と同等の経過をたどった。CD2AP を過剰発現した M1 細胞では、B-Raf, caspase 12 などアポトーシス関連遺伝子の発現が抑制されていた。

〔考察〕

IRI 後の組織細胞障害に際して、CD2AP が誘導され、蛋白発現の充進が持続したことは細胞の修復、再生の過程に関与している可能性が考えられた。さらに培養細胞での CD2AP の過剰発現による関連遺伝子の検索では、その作用上アポトーシス関連遺伝子群を介する機序が推測された。

〔結語〕

CD2AP は腎尿細管では、アポトーシス関連遺伝子を抑制することにより細胞修復、再生に関与する可能性が考えられた。さらに、発現が確認されている培養細胞において CD2AP の作用に関与すると推測される幾つかの候補遺伝子を同定した。

論文審査の要旨

CD2-associated protein (CD2AP) はリンパ球の接着因子 CD2 と結合し機能を増強するとされている。他方、ネフローゼ症候群の関連蛋白として上皮細胞に発現するだけでなく尿細管細胞にも発現するが、対応する cell line が不明で解析ができなかった。今回、腎虚血再灌流障害 (IRI) モデルと尿細管由来の培養 M1 細胞を用い、関連する遺伝子群についても検討を行った。

IRI ラットモデルでは1日目をピークに腎障害が惹起された。CD2AP は mRNA の発現に続き蛋白の発現も誘導され、10日後にも亢進していた。対照では糸球体上皮および近位・遠位・集合尿細管に局在を認めたが、モデルでの尿細管における染色性の推移は蛋白発現と同様な経過を示した。CD2AP を過剰発現した M1 細胞では、B-Raf や caspase 12 などアポトーシス関連遺伝子の発現が抑制されていた。

今回の成績により、CD2AP が細胞の修復・再生の過程に関与している可能性があること、関連する候補遺伝子が同定されたことで臨床的に価値ある論文である。