

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

小田 剛

主論文の題目
および
掲載・審査委員名

題目 高脂肪食および高血糖を負荷した高血圧・高脂血症自然発症ラット腎臓
における酸化ストレス消去系酵素の変動

掲載誌 聖マリアンナ医科大学雑誌 2013（印刷中）

主査 力石 辰也
副査 佐藤 雄一
副査 永井 義夫

[論文の要旨・価値]

【背景】慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）の危険因子には糖尿病、高血圧、メタボリックシンドローム（MS）、肥満等がある。一方で酸化ストレスと一酸化窒素（NO）産生異常や炎症がこの病態に共通するとの報告がある。そこで、MSのモデル動物にさらに酸化ストレスを負荷した時、酸化ストレスの消去系酵素が消費され、腎組織が障害され、CKD発症のメカニズムを探るための実験モデルになりうる。【方法】MSモデル動物として高血圧・高脂血症自然発症ラット（Spontaneously Hypertensive Hyperlipidemic Rats, SHHR）および対照群としてSDラットを用い、両群に酸化ストレスとして高脂肪食とスクロース水（HFDS）を負荷した。両群において、代表的な酸化ストレス消去系酵素4種類（スーパーオキシドジスムターゼ（superoxide dismutase, SOD）1, 2、グルタチオンペルオキシダーゼ（glutathione peroxidase 1, Gpx）およびカタラーゼ（catalase））のタンパク発現および腎病理組織像を検討した。【結果】腎重量はSHHR control群に対し、SHHR+HFDS群で有意に減少していた。腎組織におけるSOD1、SOD2、およびカタラーゼにはHFDS投与の影響は認められなかったが、Gpxのタンパク発現が有意に低下していた。組織学的にはSHHR+HFDS群において腎弓状動脈の中膜の肥厚を認め、近位尿細管の細胞質にリポフスチン様物質の有意な増加を認めた。【結論】SHHR+HFDS群では酸化ストレスが亢進し、腎臓に異常を来している可能性が示された。【価値】高脂血症・高血圧ラットでは、酸化ストレスが腎の重量の低下に関与し、そのメカニズムとして酸化ストレス消去系が低下していることを初めて示した。

[審査概要]

審査は平成25年12月26日に主査・副査2名および数名の陪席者のもとで行われた。PCによる約20分間の口頭発表に引き続いて、質疑応答が行われた。質疑はメタボリック症候群に関与する脂質についての確認から開始され、測定項目の選定、Gpx発現低下の意味、リポフスチン様物質の沈着のメカニズムなど広範囲で深い質問がなされた。申請者はいずれの質問にも概ね的確に回答し、回答が難しい質問にもその場で粘り強く考察し、真摯に対応していた。語学力については申請者の研究内容に関連する英文文献の一部を示し、その場で和訳させて評価した。以上より、申請者は研究能力・発表能力・語学力・態度・人格のいずれも学位授与に値すると判断された。

(最終) 試験結果の要旨

[研究能力・学識等]

1) 専門的知識

質疑応答を通じて慢性腎臓病・メタボリック症候群を中心とした専門分野の知識は十分であると考
えられた。

2) 研究能力

自ら動物を扱い、検体を保存し、測定系を動かすとともに、病理組織学的な実験を積み重ねており、
研究能力は十分あると考えられた。

3) 発表能力

PC を用いた発表は明解でわかりやすく、堂々と発表していた。優れた発表能力を有すると思われた。

4) 研究意欲

自らの研究の限界を理解し、今後の展望をただちに述べることができ、その準備も行われているよ
うであった。今後も研究を続ける意欲は十分と思われる。

5) 態度・人柄

厳しい質問にも誠実に答える姿勢は好感が持てた。態度・人柄も優れていると考えられる。