

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

瀧 康洋

主論文の題目
および
掲載誌・審査委員

題 目 Proteomic Analysis Reveals the Association between the Rho-GDI Signaling Pathway and Kidney Injury in Spontaneously Hypertensive and Hyperlipidemic Rats

(自然発症高血圧・高脂血症ラットの腎臓に対するプロテオミクス解析で明らかにした Rho-GDI signaling と腎障害の関連性)

掲載誌 Journal of St. Marianna University 2015 ; 6 : 141-149

主査 北岡 康史

副査 信岡 祐彦

副査 佐々木 秀郎

[論文の要旨・価値]慢性腎臓病のリスクファクターとして、高血圧や脂質異常症、糖尿病が知られており、申請者らは以前自然発症高血圧・高脂血症モデルラット (SHHR) に高脂肪食、高糖水 (HFDS) を負荷することで、高血圧、脂質異常症、高血糖となることを報告している。本研究では SHHR を用いて、高血圧、脂質異常症、高血糖状態が腎臓に及ぼす影響をプロテオミクス解析で検討した。正常ラット (SD) に通常食を与えた群、HFDS を与えた群、SHHR に通常食を与えた群、HFDS を与えた群の計 4 群のグループを作成し、摘出腎臓をサンプルにプロテオミクス解析し、その結果を Ingenuity Pathway Analysis (IPA) で解析した。その結果で得られた遺伝子発現量を定量 PCR 法で測定した。SD 群では HFDS 負荷後 6 か月の時点で内臓脂肪は変化を認めなかったが、SHHR 群では HFDS 負荷後内臓脂肪が有意に増加した。血清中の酸化ストレスマーカー-d-ROM は SD 群 SHHR 群共に HFDS 負荷により有意に増加した。IPA の結果、SHHR 群では HFDS 負荷後、腎臓の Rho-GDI と Rho-GAP の減少が認められ、p21-activated Kinase (PAK) の上昇が認められた。定量 PCR の結果、SD 群 SHHR 群共に、通常食に比して HFDS 負荷により腎臓の *Arhgdia*(Rho-GDI) と *Dlcl1*(Rho-GAP) mRNA の有意な減少と *Park1*(PAK) mRNA の有意な上昇が確認された。また、腎障害のマーカーである *Ngal* mRNA 発現量は SD 群では通常食に比し HFDS 負荷で変化を認めなかったが、SHHR 群では通常食に比し HFDS 負荷により有意に上昇した。以上により、Rho-GDI 減少が腎障害に関与していることが示唆された。Rho-GDI KO により腎障害が起こることは既に報告されているが、本研究は初めて高血圧、脂質異常症、及び高血糖状態の腎臓での Rho-GDI 経路の関与を示した、価値ある論文である。

[審査概要]審査は平成 28 年 2 月 19 日、主査・副査及び多数の陪席者のもとで行われた。最初に PC を用いた研究内容の発表を 20 分間行い、その後 30 分間の質疑応答が行われた。酸化ストレスマーカーとプロテオミクスの結果の関連性、具体的腎臓摘出の手技、4 群間での比較の妥当性等について質問があったが、申請者は適格に回答し、モデルとして腎障害が組織像で確認できないなどの本研究の限界にも言及し、将来の展望についても考察していた。

最 終 試 験 結 果 の 要 旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価]

質疑応答から、申請者は自ら研究を実行したと判断でき、プレゼンテーション能力も高く、当該研究領域の専門的知識も豊富で、分子機構の周辺領域の知識も有していることが確認できた。英語読解力は、引用文献の一部を和訳することで十分であることが確認できた。終始落ち着いた真摯な態度であり、学位授与に値すると判断された。