

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

藤田 陽子

主論文の題目
および
掲載・審査委員

題目 Angiotensin II Type 1a Receptor Loss Ameliorates Chronic Tubulointerstitial Damage after Renal Ischemia Reperfusion
(アンジオテンシン II type 1a 受容体 (AT1a) 欠損は、腎虚血再灌流後の慢性腎障害を抑制する)

掲載誌 Scientific Reports 2021; 11: 982

主査 小池 淳樹

副査 小島 宏司

副査 柳澤 信之

[論文の要旨・価値] 【緒言】慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) は、従来、動脈硬化症や慢性糸球体腎炎などの慢性疾患により発症するものと認識されていたが、近年、急性尿細管壊死などに基づく急性腎障害 (acute kidney injury; AKI) に続発して発症するものの存在が知られるようになった。また、現在、CKD 治療薬としてアンジオテンシン II 受容体 Type 1 (angiotensin II receptor type 1; AT1) 拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker; ARB) が広く用いられているが、AKI 後の CKD においても ARB が有効か否かは明らかにされていない。そこで本研究では、アンジオテンシン II 受容体 type 1a (angiotensin II receptor type 1a; AT1a) 欠損マウスを用いて、AT1 の AKI 後 CKD におよぼす影響について検討した。【対象・方法】 AT1a 欠損マウス (Ko) およびこれと遺伝的背景が同じ C57BL/6J 野生型マウス (WT) を用い、右腎動静脈茎を 45 分間クランプして腎虚血を誘導した後、これを解放する虚血再灌流モデルを作成し、術後 3, 14, 28 および 70 日後の右腎に対し、腎の体積、組織障害の程度、線維化 ($\alpha 1$ -collagen type I (col-I) および III (col-III))、炎症あるいは線維化に関与するサイトカイン (MCP-1, TGF- β) の活性化の程度、血管増生の程度 (CD34) について、Ko と WT で比較検討した。本研究は聖マリアンナ医科大学動物実験委員会の承認を得て実施された (承認番号 TG200325-4)。

【結果】術後 3 日目では、腎腫大、近位尿細管上皮細胞障害が両者で同程度に起こり、共に AKI が惹起されたことが確認された。14 および 28 日目では、MCP-1 および TGF- β の発現が、Ko で WT に対して有意に抑制されていた。さらに、14 日目では CD34 タンパクの増加が Ko で WT に対して有意に亢進し、28 日目では col-I および col-III 遺伝子の発現が Ko で WT に対して有意に抑制されていた。術後 70 日目では、腎の体積が Ko で WT に対して有意に保持されており、col-I および III タンパクの増加が Ko で WT に対して有意に抑制されていた。【考察】本研究の結果から、AT1a 欠損は虚血再灌流障害による急性尿細管障害後の腎線維化を抑制し、そのメカニズムとして、炎症性あるいは線維化に関与するサイトカインの発現を抑制することと血管増生を亢進させることが考えられた。

[審査概要] 審査は主査および副査 2 名と 7 名の陪席者の出席を得て行われた。PowerPoint を用いた PC による 25 分間のプレゼンテーションとそれに引き続く質疑応答が行われた。質疑では、AT1a 欠損マウスの加齢に伴う腎線維化の有無や程度、AT1a 欠損マウスにおける高アンジオテンシン II 血症の本研究に対する影響、AT1 が各種サイトカインの発現に関与する機序などの多岐にわたる質問がなされたが、申請者は、それぞれの質問に対して丁寧かつ適切に回答することができた。また、本研究の虚血再灌流モデルを進展させた疾患モデルの確立など、今後の研究の方向性についても示された。

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] プレゼンテーションの内容は、CKD にまつわる現状や臨床上の課題から腎線維化のメカニズムなどの基礎的な内容を含めた研究の背景から解説され、本研究の目的や意義がわかり易くまとめられていた。また、本研究の課題についても示され、申請者は十分な専門的知識と研究能力を有していると判断された。申請者は、発表・質疑応答を通して常に礼儀正しく真摯な態度に終始し、学位授与に値する人物であると判断された。外国語試験では、申請論文で引用された英語論文の一部をその場で音読・翻訳させることで評価し、十分な語学力を有していることが確認された。