

氏 名	中 澤 純
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 6 0 1 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 1 年 9 月 9 日
学 位 論 文 題 目	Renoprotective effects of asialoerythropoietin in diabetic mice against ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury (糖尿病マウスにおける虚血再灌流による急性腎障害に対する、アシアロエリスロポエチンの腎保護作用の検討)
審 査 委 員	主 査 教 授 堀 池 喜 八 郎 副 査 教 授 鳥 居 隆 三 副 査 教 授 村 上 節

論文内容要旨

※整理番号	606	(ふりがな) 氏 名	なかざわ じゅん 中澤 純
学位論文題目	Renoprotective effects of asialoerythropoietin in diabetic mice against ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury (糖尿病マウスにおける虚血再灌流による急性腎障害に対する、アシアロエリスロポエチンの腎保護作用の検討)		
<p>【目的】</p> <p>急性腎不全はいまだ高い罹患率と死亡率に関連し、さらに糖尿病患者では非糖尿病患者と比較して急性腎不全からの回復が阻害されるなど、その深刻な危険因子となっている。しかしながら、その機序は十分に解明されておらず、治療戦略も確立していない。</p> <p>近年、造血因子であるエリスロポエチン(EPO)やその誘導体が、造血能とは独立した臓器保護作用を示すことが多数報告され、我々も造血能を有しない EPO 誘導体であるアシアロエリスロポエチン(asialoEPO)が造影剤腎症の進展を抑制することを報告した。今回我々は、糖尿病状態においても asialoEPO が急性腎障害を緩和しようと仮定し、腎虚血再灌流(IR)障害が増悪するメカニズムを探るとともに、asialoEPO の治療薬としての可能性を検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>C57BL/6J マウスにストレプトゾトシンを腹腔内投与し糖尿病を誘発させたマウス(diabetic)と、非糖尿病対照マウス(non-diabetic)に対し、左腎門部を30分間クランプした後、開放することにより、片側腎 IR 障害モデルを作成した。それぞれ IR の30分前に asialoEPO あるいは vehicle を皮下投与し、4群(non-diabetic 群、non-diabetic + asialoEPO 群、diabetic 群、diabetic + asialoEPO 群)に分け、IR 後の組織所見、組織の再生・増殖に関わる分子の蛋白発現量を比較検討した。IR 障害の一定期間の後に腎臓を摘出し、ヘマトキシリン・エオジン染色、アザン染色、TUNEL 染色、BrdU 染色を施行して、その組織所見から腎組織障害及び組織障害後の再生の程度を検討し、各群の比較を行った。蛋白発現については、アポトーシス抑制因子である bcl-2 と、再生促進及び線維化抑制因子である Bone Morphogenetic Protein-7(BMP-7)の発現を、イムノブロット法を用いて比較検討した。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【結果】

糖尿病マウスの腎臓において、IR 障害後、bcl-2 蛋白及び BMP-7 蛋白の発現が有意に抑制されていた。さらに組織所見ではアポトーシス細胞数の増加、尿細管間質線維化の増加、尿細管再生の減少を認め、非糖尿病マウスと比較して有意に悪化していた。

AsialoEPO 投与により、糖尿病マウスの腎臓における IR 障害後の bcl-2 蛋白及び BMP-7 蛋白の発現は有意に回復し、組織所見にてもアポトーシス細胞数の減少、尿細管間質線維化の減少、尿細管再生の増加と有意な改善を認めた。

【考察】

本研究により、糖尿病マウスの腎臓においては IR 障害後、アポトーシスの増加、尿細管間質線維化の亢進、尿細管再生の抑制により、高度かつ持続する腎組織障害及び腎組織再生の遅延をきたすことが判明した。また、その組織障害の悪化には、bcl-2 及び BMP-7 蛋白発現の抑制が関与していることが示唆された。既にアポトーシス抑制因子である bcl-2 は糖尿病状態の腎臓においてその発現が減少していることが報告されており、我々の研究結果もこれを支持するものであった。再生促進及び線維化抑制因子である BMP-7 については、これまで様々な腎障害モデルにおいて、recombinant BMP-7 治療が尿細管間質線維化を抑制し尿細管再生を促進することや、高糖濃度条件下で培養された腎構成細胞において BMP-7 発現が減少することが報告されているが、糖尿病状態における急性腎障害への BMP-7 の関与については十分に知られていなかった。本研究の結果から、糖尿病状態における BMP-7 蛋白発現の抑制が、急性腎障害の悪化及び障害後の回復の遅延に関与している可能性が示唆された。

さらに、asialoEPO 投与が糖尿病マウスの腎 IR 障害において腎組織障害を緩和させ、糖尿病状態にて抑制された bcl-2 及び BMP-7 蛋白発現の回復が腎保護作用に関与している可能性が示唆された。本研究は asialoEPO が糖尿病状態における腎 IR 障害を抑制し、臨床応用の可能性を示した初めての報告である。

【結論】

Bcl-2 及び BMP-7 蛋白発現の抑制が、糖尿病状態における腎 IR 障害の進展に重要な役割を担っていること、asialoEPO は糖尿病状態における腎 IR 障害を緩和し、その腎保護作用は、bcl-2 及び BMP-7 蛋白発現の回復を介していることが示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	606	氏名	中澤 純
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>エリスロポエチンやその誘導体は造血能以外に臓器保護作用を示す。本研究は、造血能を有しないアシアロエリスロポエチン（シアル酸を取り除いたエリスロポエチン）が糖尿病における腎障害の治療や予防に有効かどうかを検討したものである。</p> <p>すなわち、糖尿病マウスの腎虚血再灌流障害に対して、アシアロエリスロポエチンはアポトーシス抑制タンパク質である bcl-2 と再生促進および線維化抑制タンパク質である BMP-7 の発現を回復させ、その結果、アポトーシス細胞数の減少・尿細管間質線維化の減少・尿細管再生の増加が引き起こされることを明らかにした。</p> <p>このように本論文は、糖尿病状態における腎障害の進展には bcl-2 と BMP-7 の発現抑制が関与すること、さらにアシアロエリスロポエチンはこの腎障害を抑制することを初めて示したものであり、臨床応用が期待される。よって本論文は博士（医学）の学位論文に値する。</p> <p>なお申請者は平成21年8月26日実施の論文内容に関連した試問を受け、合格と認められた。</p>			
(平成21年8月28日)			