

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	氏名	土井 俊樹
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目			
Mizoribine Ameliorates Renal Injury and Hypertension along with the Attenuation of Renal Caspase-1 Expression in Aldosterone-Salt-Treated Rats. (アルドステロン/食塩投与ラットにおいてミゾリビンは腎臓のカスパーゼ1発現を抑制し、腎障害と高血圧を軽減する)			
論文審査担当者			
主 査	教 授	東 幸仁	
審査委員	教 授	松原 昭郎	
審査委員	教 授	浅野 知一郎	
〔論文審査の要旨〕			
<p>上皮性ナトリウムチャンネル (ENaC; epithelial sodium channel) は腎集合尿細管の位置し、尿細管でのナトリウム再吸収に関して大きな役割を担っている。アルドステロンはENaCに働き、アルドステロン過剰の状態ではナトリウムと水分貯留の結果、高血圧を引き起こすことが知られている。動物実験においてアルドステロン/塩分投与ラットは原発性アルドステロン症モデルとして扱われ、著明な高血圧と腎障害を来す。このモデルの腎組織では間質に著明な炎症細胞浸潤を認めるが、そのメカニズムは明らかではない。近年、細胞質に存在する inflammasome により caspase-1 が活性化する結果、炎症性物質の放出を伴う細胞死 (pyroptosis) が誘導されることが明らかとなった。Pyroptosis は感染症からの生体防御に関して重要な役割を持っていると考えられるが、心筋梗塞、脳梗塞、炎症性腸疾患、敗血症性ショックなどの病態の悪化に関与している可能性が報告されている。ミゾリビンは我が国で開発された免疫抑制薬であり、プリン代謝の de novo 経路を選択的に阻害し、リンパ球の増殖を抑えることにより、その薬効は発揮すると考えられている。本研究ではアルドステロン/食塩投与による腎間質への炎症細胞浸潤は caspase-1 の活性化</p>			

が関与しており、ミゾリピンはアルドステロン／食塩投与で引き起こされる高血圧と腎障害を軽減することが出来ることを見出した。

片腎摘出後のSDラットに1%食塩水飲水を行い、①ベークル投与群、②アルドステロン持続皮下投与群、③アルドステロン持続皮下投与＋ミゾリピン内服群の3群に分けた。適宜、tail-cuff法にて血圧測定を行い、代謝ゲージにて蓄尿を行った。実験開始6週間後に屠殺し、採血、腎臓の摘出を行った。

1%食塩水飲水ラットにおいてアルドステロン持続皮下投与群では高血圧、蛋白尿、腎腫大、血清クレアチニン値上昇を認めたが、ミゾリピンの投与によりいずれも軽減を認めた。

腎臓の免疫染色ではアルドステロン持続皮下投与により腎間質におけるCD3陽性Tリンパ球、CD68陽性マクロファージ数の増加を認め、ミゾリピン投与により抑制されていた。腎組織のリアルタイムPCR法では、アルドステロン持続皮下投与によりinterferon-gamma、tumor necrosis factor-alpha、monocyte chemoattractant protein-1、interferon-lbetaの発現増加を認め、ミゾリピン投与により抑制されていた。PyroptosisのマーカであるNLRP3 (nucleotide-binding oligomerization domain, leucine-rich repeat and pyrin domain-containing 3)、活性型caspase-1、TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling)染色陽性細胞数はアルドステロン持続皮下投与で増加し、ミゾリピン投与で抑制された。

アルドステロン持続皮下投与により腎臓でのserum-glucocorticoid regulated kinase、alpha ENaCの発現は増強し、ミゾリピン投与によりその変化は軽減した。

アルドステロン持続皮下投与により間質炎症細胞浸潤、間質線維化、尿細管拡張、糸球体硬化といった腎組織変化を認めたが、ミゾリピン投与群において腎組織変化は軽微であった。免疫染色ではアルドステロン投与により腎線維化マーカであるcollagen-I、alpha-smooth muscle actinの発現増加を認めたが、ミゾリピン投与にて抑制された。

過去の研究にて、いくつかの食塩感受性高血圧動物モデルでは腎臓の炎症が関与されることが示されている。本研究ではアルドステロン刺激により腎臓のENaCの発現増加と血圧上昇を認め、ミゾリピン投与によりそれらを抑制することが出来た。アルドステロン／食塩投与ラットにおいてENaC発現と高血圧に炎症が関与されることが示唆された。

以上の結果から、本論文はアルドステロン／食塩投与が引き起こす高血圧および腎障害にcaspase-1の活性化に伴う炎症が関与していることを明らかにし、炎症の抑制が治療ターゲットとなる可能性を示した、優れた論文であると考えられる。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

第9号様式

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	氏名	土井 俊樹
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
<p>論 文 題 目</p> <p>Mizoribine Ameliorates Renal Injury and Hypertension along with the Attenuation of Renal Caspase-1 Expression in Aldosterone-Salt-Treated Rats.</p> <p>(アルドステロン/食塩投与ラットにおいてミゾリビンは腎臓のカスパーゼ1発現を抑制し、腎障害と高血圧を軽減する)</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p>主 査 教 授 東 幸仁</p> <p>審査委員 教 授 松原 昭郎</p> <p>審査委員 教 授 浅野 知一郎</p>			
<p>[最終試験の結果の要旨]</p> <p style="text-align: center;">判 定 合 格</p> <p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成26年5月1日の第54回広島大学研究科発表会(医学)及び平成26年5月8日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 アルドステロンがインフラマソーム形成を誘導するメカニズムについて 2 臨床の場における塩分感受性高血圧患者の治療方法について 3 臨床の場における免疫抑制薬ミゾリビンの適応について 4 ミゾリビンがアルドステロンによる腎上皮性ナトリウムチャネル発現を抑制するメカニズムについて 5 過剰塩分摂取が高血圧と腎障害を引き起こすメカニズムについて <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			