

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	卜部 麻子
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 Klotho deficiency intensifies hypoxia-induced expression of IFN- α/β through upregulation of RIG-I in kidneys (Klotho の発現低下は腎において低酸素によって誘導される RIG-I と IFN- α/β の発現を増強する)			
論文審査担当者			
主 査	教授	坂口 剛正	印
審査委員	教授	日向 信之	
審査委員	准教授	谷本 圭司	
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>慢性腎不全の主な病態は炎症と線維化であり、炎症を抑えることで慢性腎不全の進行を抑制することができる。多くの研究で、炎症が慢性腎不全の惹起において重要な役割を果たしていることが報告されている。一方、低酸素症も慢性腎不全の進行に深く関わっていることがわかっているが、腎において低酸素症が炎症を誘発する詳細なメカニズムは不明のままである。レチノイン酸誘導性遺伝子 I(RIG-I)は、SARS-CoV-2 を含む様々なウイルスが侵入した際に、ウイルスの RNA を認識する RNA-ヘリカーゼであり、ウイルス感染の拡大を防ぐためインターフェロン(IFN)α/β の産生に関与している。最近では脳や筋細胞において RIG-I は低酸素状態で活性化されることがわかっている。また、Klotho は老化や Ca/P 代謝に関わるタンパクだが、Klotho が RIG-I の活性化を抑制していることが報告されている。しかし、腎においてのそれらの関係は依然として不明である。本研究では、腎における低酸素症と炎症のメカニズムを検討するため、低酸素症と RIG-I および IFN-α/β との関係、および Klotho と RIG-I、IFN-α/β との関わりについて検討した。まず、低酸素チャンバーにより低酸素条件(1%O₂)を作製し、チャンバー内で 30、60、90、120 分間培養した正常ラット腎尿細管(NRK-52E)細胞において、RIG-I および IFN-α/β のタンパク発現を評価した。RIG-I は低酸素 30 分で有意に上昇し、IFN-α では 30 分で有意な上昇がみられ、その上昇は 120 分まで持続した。IFN-β は 60 分で有意な上昇を認めた。これにより、腎においても低酸素状態で RIG-I、IFN-α/β の発現が増加することが考えられた。次に、RIG-I を標的とする siRNA を NRK-52E 細胞に導入後、低酸素条件下で培養し、RIG-I および IFN-α/β のタンパク発現を評価した。RIG-I をノックダウンした NRK-52E 細胞において IFN-α/β の発現は低下した。また、IgA 腎症と診断されたヒト腎生検組織サンプル 33 例を用いて、RIG-I および IFN-α/β の発現を免疫染色で確認し、RIG-I と IFN-α/β の発現レベルに正の相関を認めた。動物実験では、野生型マウス (WT マウス) および Klotho ノックアウトマウス (Kl^{-/-}マウス) の左腎動脈を 10 分間結紮後に屠殺し、腎虚血モデルを作製し、腎組織における RIG-I および IFN-α/β のタンパク発現を評価した。WT マウスの虚血モデルは、非虚血モデルよりも RIG-I と IFN-α/β の発現は増加した。Kl^{-/-}マウスの虚血モデルは、WT マウスのそれよりも、RIG-I と IFN-α/β 各々がさらに発現増加した。これらの結果より、低酸素状態で RIG-I と IFN-α/β の発現は増加することがわかり、さらに IFN-α/β の発現には RIG-I が関係していることが考えられた。また、低酸素状態で RIG-I と IFN-α/β の発現が亢進することは、動物実験でも確認できた。Kl^{-/-}マウスを用いた実験では、低酸素状態のみでの発現と比較して、RIG-I と IFN-α/β の発現はさらに亢進し、腎においても Klotho が RIG-I と IFN-α/β の発現に関わっていると考えられた。本研究の成果は、慢性腎不全の病態である炎症が、低酸素状態によって惹起されるメカニズムに関連したものであり、慢性腎不全が進行する病態を解明することに貢献できると考えられた。</p> <p>よって審査委員会委員全員は、本論文が卜部麻子に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。</p>			