

審査の結果の要旨

氏名 田中 真司

本研究は炎症組織への白血球浸潤において重要な役割を果たしていると考えられる酵素である vascular adhesion protein-1 (VAP-1)が、急性腎障害の新たな治療ターゲットになり得るかを明らかにするため、特異的 VAP-1 阻害剤のラット腎虚血再灌流障害に対する保護作用を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 無処置ラット腎を用いた免疫組織染色の結果、VAP-1 は内皮細胞よりもむしろ pericyte に強く発現を認めた。さらに、pericyte における VAP-1 の発現は、マウス腎から単離された培養 pericyte を用いた immunoblotting でも確認された。
2. 腎及び血漿における VAP-1 酵素活性が、虚血再灌流 6 時間後および 48 時間後において、阻害剤投与により著明に低下していることを確認した。VAP-1 阻害に伴い、48 時間後の腎虚血再灌流障害は有意に減少した。すなわち、BUN, 血漿 Cr 濃度, 組織学的尿細管障害スコア, 腎での KIM-1 mRNA 発現レベルがいずれも有意に低下した。
3. 好中球とマクロファージの障害腎への浸潤について皮髄境界において計測したところ、48 時間後において浸潤好中球数が VAP-1 阻害剤投与群で有意に減少していたが、浸潤マクロファージ数は VAP-1 阻害によって影響を受けなかった。また、好中球・マクロファージの代表的なケモカインの腎での発現レベルを調べたところ、浸潤細胞数の傾向と一致して、VAP-1 阻害により発現が低下したのは 48 時間後の CXCL-1 と CXCL-2 のみであった。
4. 他の主要な接着因子 (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, P-selectin) の発現を調べたところ、いずれの因子の発現レベルも、6 時間後・48 時間後において、VAP-1 阻害により影響を受

けなかった。

以上、本論文はラット腎虚血再灌流障害において、腎 pericyte に発現する VAP-1 の酵素活性阻害が好中球浸潤抑制を介して保護的にはたらくことを明らかにした。本研究はこれまで未知に等しかった、虚血性急性腎障害における VAP-1 の役割の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。