

審査の結果の要旨

氏名 山野 水紀

本研究は腎虚血後間質線維化における最適な動物モデルを検討するため、マウスにおいて対側腎摘の有無による二つの AKI (acute kidney injury) -to-CKD (chronic kidney disease) モデルを作成し、両モデル間での RAS (Renin-Angiotensin System) 阻害剤に対する反応性を比較することにより、適切な動物モデルの選択および腎虚血後間質線維化のメカニズムの解明を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 野生型である C57BL/6J の雄のマウスを使用し、腎虚血後間質線維化の動物モデルとして片側腎虚血再灌流障害を用い、非虚血側腎摘の有無による二つの腎虚血後間質線維化モデルを作製した。両モデルにおいて腎重量による腎萎縮の程度、病理組織検査による線維化領域を評価したところ、既報と同様に非虚血側の腎摘により腎虚血後の間質線維化が軽減される事象が再現され、薬剤介入に先立ち、適切にマウスモデルを作成し得たことが確認された。
2. 作製した二つのモデルに対し AT1 (angiotensin type1) 受容体拮抗薬である telmisartan を投与したところ、片側腎虚血再灌流障害のみであるモデルにおいてのみ、腎萎縮の程度、間質線維化領域が軽減されることが示された。
3. さらに HPLC 法による血清クレアチニンを測定したところ、両モデルにおいて、telmisartan 投与により血清クレアチニンのわずかな改善を認めた。
4. 採取した腎組織を用いて、定量的リアルタイム PCR を行ったところ、片側腎虚血再灌流障害のみであるモデルにおいてのみ、telmisartan 投与により、線維化に関わる α -SMA, PAI-1, TGF- β 1 のほか、galectin-3 の mRNA 発現量が抑制されることが示された。
5. 片側腎虚血再灌流障害のみであるモデルにおいて、Western blot 解析を行ったところ、telmisartan 投与により、蛋白レベルにおいても α -SMA および galectin-3 の発現が抑制されることが示された。
6. これらの結果から、片側腎虚血再灌流障害のみであるモデルにおいてのみ、telmisartan 投与により腎虚血後線維化軽減効果もたらされることが示された。これは、同じ病態に対する動物モデルでありながら、両モデルにおいて CKD 治療のゴールドスタンダードとして用いられる薬剤に対する反応性が異なることを示しており、非虚血側の腎摘を行ったモデルにおいては、非虚血側の腎摘によってもたらされる多様なメカニズムの影

響を受け、真の結果が得られない可能性が示唆された。

7. 腎虚血後線維化モデルにおいて、telmisartan 投与により α -SMA に付随して galectin-3 の発現が抑制されることが示された。galectin-3 が腎虚血後線維化において促進的に作用し、その作用機序に RAS が関与している可能性が新たに示唆された。

以上、本論文は臨床的に重要視されている AKI to CKD continuum における動物モデルの選択に際して、研究の目的やターゲットとなるメカニズムに応じた選択をする必要があることを明らかにした。また、この発症機序として、RAS に関連して galectin-3 が関与している可能性が新たに示唆された。本研究は腎虚血後間質線維化におけるメカニズムの解明および治療の発展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。