

審査の結果の要旨

氏名 齊藤 久さこ

本研究は肥満および肥満関連腎症(ORG)に対するプロリン水酸化酵素(PHD)阻害薬の有効性を明らかにするため、遺伝的背景のある自然発症高脂血症マウス(SHL マウス) と肥満・高脂血症に対する感受性の高い C57BL/6J マウスに高脂肪食(HFD)を長期間摂取させ、体重、脂質パラメータ、腎組織を評価したものであり、以下の結果を得ている。

1. ApoE 遺伝子欠損のため高脂血症を呈する SHL マウスは HFD 投与で肥満傾向を呈したが通常脂肪食(ND)群と比較し有意な増加は認められなかった。白色脂肪組織(WAT)重量、コレステロール値も ND 群と HFD 群で変化はなく、PHD 阻害薬投与での改善も認められなかった。腎臓に関してはアルブミン尿、腎組織を評価したがアルブミン尿、腎組織ともに HFD 投与による影響や PHD 阻害薬投与による改善は認められなかった。全腎組織の RT-PCR では KIM-1 の発現が PHD 阻害薬投与で低下していたが腎組織、尿中 KIM-1 では PHD 阻害薬投与による改善は認められなかった。また、他の尿細管障害マーカーや炎症マーカーの RT-PCR では PHD 阻害薬投与による改善は認められなかった。以上より、SHL マウスは HFD 投与で高脂血症の悪化や肥満は認めず、腎障害も呈さなかったため本実験モデルとして不適と考えられた。
2. 高脂肪食で肥満、高脂血症を呈しやすい C57BL/6J マウスに同様に HFD の長期投与を行った。HFD 投与により肥満、WAT 重量の増加、コレステロール値の上昇を認めた。体重は PHD 阻害薬投与による改善は認められなかったが、PHD 阻害薬投与にて WAT 重量は低下傾向であり体重補正で顕著となった。血漿パラメータでは PHD 阻害薬投与により、総コレステロール値の有意な低下を認めた。アルブミン尿の改善は認められなかったが、腎組織では ND 群に比べ糸球体面積が増大傾向にあり肥満関連腎症に近い病態を呈していることが示された。また、HFD 群では ND 群に比べ糸球体へのマクロファージ浸潤が有意に増加しており、PHD 阻害薬投与にてマクロファージ浸潤が改善した。
3. RT-PCR では炎症マーカーの mRNA 発現の低下は認められなかったが、arginase 1 の mRNA 発現は PHD 阻害薬投与群で増加しており PHD 阻害薬投与がマクロファージの極性を M2 マクロファージ優位とし腎保護的に働いている可能性が示唆された。

以上、本論文は SHL マウスでは HFD 投与による肥満、コレステロール値の上昇や PHD 阻害薬投与による肥満、コレステロール値、腎臓に対し有意な効果を認めなかった。一方

で、C57BL/6J マウスでは HFD により肥満、コレステロール値の上昇を認め、腎組織では ND 群に比べ糸球体面積が増大傾向にあり肥満関連腎症に近い腎病理を呈しており、PHD 阻害薬の投与にて WAT 重量の低下や総コレステロール値の改善、腎組織では糸球体へのマクロファージ浸潤の改善や arginase 1 の mRNA 発現の増加を認めており、PHD 阻害薬がコレステロール値の改善のみならず、腎保護的に作用している可能性が示唆された。本研究はこれまで報告のない PHD 阻害薬の腎臓保護効果を示す可能性があり、今後のさらなる研究の土台となることが考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。