

## 審査の結果の要旨

氏名 小島 一郎

本研究は、hypoxia-inducible factor (HIF)-2 $\alpha$ と腎疾患の関係について遺伝子改変マウス、細胞培養実験などを用いて、以下の結果を得ている。

1. 腎において HIF-2 $\alpha$  発現が約 50%に低下した HIF-2 $\alpha$  ノックダウンマウスは、腎虚血再灌流障害に弱いことが示され、HIF-2 $\alpha$  が *in vivo* において腎保護的に働くことが示された。また、免疫組織染色により、HIF-2 $\alpha$  ノックダウンマウスでは内皮細胞の脱落もより顕著であり、また酸化修飾をより強く受けていることが示された。
2. これまでに、HIF-2 $\alpha$  はエリスロポエチンを制御しているという報告がある。HIF-2 $\alpha$  ノックダウンマウスは軽度の貧血を呈することを示した。しかしながら HIF-2 $\alpha$  ノックダウンマウスでは血清エリスロポエチンの減少は認められず、また瀉血を行ったマウスの実験により、軽度の貧血による腎虚血再灌流への影響は認められなかった。本研究において HIF-2 $\alpha$  が腎虚血再灌流において腎保護的に作用する機序に、血清エリスロポエチンと貧血による影響はないことが示された。
3. HIF-2 $\alpha$  は、抗酸化酵素の発現をコントロールしていることが今までに報告されているが、HIF-2 $\alpha$  ノックダウンマウスの腎臓でも抗酸化酵素の発現が減少していることを示した。またヒト培養内皮細胞の HIF-2 $\alpha$  発現を、siRNA にて減少させると内皮細胞においても抗酸化酵素の発現が減少することを *in vitro* で示した。
4. HIF-2 $\alpha$  ノックダウンの腎虚血再灌流障害の脆弱さに、どの細胞の HIF-2 $\alpha$  の関与が重要であるかを検討した。1)炎症細胞の関与:WT マウスに、HIF-2 $\alpha$  ノックダウンマウスの骨髄を移植し、血球系のみ HIF-2 $\alpha$  ノックダウンマウスのものに置換すると、腎虚血再灌流障害の脆弱性は認められなかった。2)内皮細胞の関与:HIF-2 $\alpha$  ノッ

クダウンマウスの HIF-2 $\alpha$  を内皮特異的にレスキューすると, 腎虚血再灌流障害の脆弱性は認められなくなった. 以上の事から, 本研究結果において, 腎虚血再灌流障害における HIF-2 $\alpha$  ノックダウンマウスの脆弱さは, 内皮細胞における HIF-2 $\alpha$  の減少によりもたらされた, と考えられた.

以上, 本論文は HIF-2 $\alpha$  の役割について, 遺伝子改変マウス, 細胞実験などを用いて, その抗酸化保護作用・内皮保護作用を介して腎保護作用を有することを明らかにした. 本研究において, これまで解明の進んでいなかった腎臓における HIF-2 $\alpha$  の役割について明らかにしたことは, 病態生理学的, 臨床医学的, 生物学的にも重要な貢献をなしたと考えられ, 学位の授与に値するものと考えられる.