

審査の結果の要旨

氏名 熊谷 天哲

本研究はこれまで主に糖尿病性腎症との関連性を示唆されてきた glyoxalase system の急性腎不全における新たな病態生理学的役割について明らかにするために腎虚血再灌流障害モデルラットを用いて glyoxalase I の活性の変化などを検討し、さらに glyoxalase I を高発現する transgenic rats を用いて下記の結果を得ている。

1. 腎虚血再灌流において腎局所の glyoxalase I 活性が低下することを初めて示した。免疫染色および western blotting 解析にて methylglyoxal 由来の AGEs 産物である Carboxy-ethyllysine (CEL) が腎局所で増加していることを示した。
2. これまで脳や心臓の虚血再灌流モデルにおいて障害臓器局所の methylglyoxal や methylglyoxal 由来の AGEs 産物が増加していることは示されていたが、そのメカニズムは不明であった。今回腎虚血再灌流モデルにおいて MG 由来の AGEs が増加していたが、その機序の一つとして glyoxalase I 活性の低下を提示できた。
3. in vitro のラット不死化近位尿細管細胞 (IRPTC) でも hypoxia/reoxygenation により glyoxalase I 活性が低下した。
4. in vitro の IRPTC で siRNA により glyoxalase I をノックダウンすると hypoxia/reoxygenation による細胞障害が増悪した。これにより、近位尿細管細胞での glyoxalase I が虚血再灌流障害において重要な役割がある可能性が示唆された。
5. 最後に in vivo での glyoxalase の機能的な役割を検討するため、glyoxalase I を高発現する transgenic rats を用いて腎虚血再灌流障害が改善することを示した。
6. 腎組織の免疫染色による検討で transgenic rats では methylglyoxal 由来の AGEs の一つである CEL が減少し、酸化ストレスマーカーである 4-HNE の染色も減少していた。また尿細管細胞のアポトーシスの減少が TUNEL 染色により示された。glyoxalase I の高発現による腎障害改善のメカニズムとして酸化ストレスの軽減および尿細管細胞アポトーシスの減少が関与していることが示唆された。これまで主に慢性疾患モデルと glyoxalase I との関連が示されていただけであったので、急性腎不全モデルでの glyoxalase I の役割を示したことは novelty が高い。

以上、本論文は腎虚血再灌流障害における glyoxalase system の役割に関して、培養細胞実験における siRNA によるノックダウンと glyoxalase I を高発現する transgenic rats を用いて新たな知見を示し、急性腎不全の病態解明に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。