

氏名（本籍）	うちだ あつし 内田 篤志 （高知県）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	甲 第 658 号
学位授与日付	平成 30 年 3 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	5-aminolevulinic acid exerts renoprotective effect via Nrf2 activation in murine rhabdomyolysis-induced acute kidney injury
審査委員	教授 猶本 良夫 教授 上野 富雄 教授 永井 敦

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

急性腎障害（Acute Kidney Injury: AKI）は、糖尿病、高血圧症、加齢等様々な病態と関連し、慢性腎臓病や末期腎不全の前駆病態として知られる。一方、横紋筋融解症は筋組織の崩壊を通じて AKI を惹起させるが、その尿細管障害機序としては酸化ストレス、炎症、ミオグロビンによる毒性などが考えられている。このミオグロビン毒性に関して、抗酸化酵素であるヘムオキシゲナーゼ 1（HO-1）が酸化ストレスに対して保護的に働くことが知られている。内因性の 5-アミノレブリン酸（5-aminolevulinic acid: ALA）は、HO-1 を誘導して腎の阻血再灌流障害、シスプラチン腎症などに対して腎保護効果をもたらすことが知られている。また、HO-1 の上流である転写因子 Nrf2 を直接活性化することも報告されている。

本研究では横紋筋融解症モデルを用いて、ALA が横紋筋融解症による腎障害に対して保護的作用があるという仮説のもと機序も含めて検討された。その結果、ALA が横紋筋融解症誘発性 AKI に関連する酸化ストレス、炎症性サイトカインの放出、および間質へのマクロファージ浸潤を減弱させ、アポトーシスを防ぎ、腎保護作用を発揮することが示唆された。この効果は、ALA 前投与により顕著であり、Nrf2 の発現を増強させ、Nrf2 関連遺伝子群の発現も増加させた。hPTECs において、Nrf2 は抗酸化遺伝子群の発現を介し、保護的機能を備えていることが示唆された。これらにより、ALA は Keap1/Nrf2 経路を介して横紋筋融解症誘発性 AKI に対し保護的な役割を持つことが示唆された。

以上、本申請論文は、AKI に対する ALA の保護作用において医学的に価値ある研究成果と考え、学位論文に足るものと確信する。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査発表会においては、細部にわたり丁寧に準備されたスライドを用い、背景と実験方法、結果とその考察が適切に発表された。特に、ALA は HO-1 を誘導し、その結果として抗酸化作用を発揮すると一般に考えられているが、本研究では HO-1 阻害薬は横紋筋融解症誘発性 AKI に対する ALA の腎保護効果を打ち消さなかった。これは、横紋筋融解症誘発性 AKI において、HO-1 による保護効果は限定的であり、NQO1 など、他の Nrf2 関連抗酸化遺伝子群の腎保護効果への関与が強いという新しい重要な知見が示唆されたことになる。

質疑応答では、実験モデルが適切であるかについて問われたが、その臨床的意義を明快に回答した。また、ALA の前投与について実臨床で可能であるかという質問に対して、病態に即して速やかに投与する意義を指摘し、単一の投与量での実験結果であることに対する質問に対しては、他の投与量で予備実験を行って投与量を決定したことの説明があった。

さらに、AKI において、ALA と Nrf2 との関連性は、これまでに確立されていないため、今回の検討内容においては limitation もあることを認めたくえ、他の AKI モデルで HO-1 阻害剤を用いたさらなる研究が必要であることを指摘し、今後の課題を的確に捉えていることを示した。他の質問にも冷静に明確な受け答えができた。審査発表と質疑においては終始、発表者の実験に対する熱意や努力を感じることができ、研究領域に関する十分な能力と今後の研究を遂行する十分な能力を有していること、さらに学問に対する真摯な態度も持ち合わせていることが確認された。

以上より、本学位論文提出者の内田篤志氏は、医学的に価値のある研究成果を十分な知識を持って説明し学位授与に値するものと判断した。