

氏名（本籍） ^{そがわ} ^{ゆうじ} 十川 裕史 （岡山県）

学位の種類 博士（医学）

学位授与番号 甲 第 667 号

学位授与日付 平成 31 年 3 月 14 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 The eNOS-NO pathway attenuates kidney dysfunction via suppression of inflammasome activation in aldosterone-induced renal injury model mice

審査委員 教授 森谷 卓也 教授 宗 友厚 教授 植村 貞繁

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

血管内皮障害、特に一酸化窒素合成酵素 (eNOS) が関わる経路と、腎臓の慢性炎症から慢性腎臓病に至る過程を明らかにする目的で、eNOS 遺伝子欠損マウスを使用してアルドステロン腎障害モデルを作成した。このモデルでは、遺伝子欠損のみ、アルドステロン投与のみのマウスに比して顕著な腎線維化を生じ、有意にインフラマソームの活性化もみられた。次に、eNOS と ASC 遺伝子が二重に欠損したマウスでは、線維化やインフラマソーム関連遺伝子発現がむしろ抑制されたため、アルドステロンがインフラマソーム活性に直接影響を与えていると考えられた。また、活性化の責任細胞がマクロファージであることも確認した。さらに、分子機構を解明する目的で、*in vitro* でマクロファージを初代培養してインフラマソーム活性化刺激と、抑制試験を行なった。その結果、一酸化窒素 (NO) がマクロファージ内で直接的にインフラマソーム活性を抑制すると考えられた。最終的に、eNOS-NO 経路の破綻がマクロファージにおけるインフラマソームの活性化を引き起こし、慢性炎症を形成し尿細管障害を進展させることを解明した。

本研究は、血管内皮障害と慢性腎疾患進展の関係について、マウスモデルおよび培養細胞を用いて新たな疾患のメカニズム解明に挑んだ研究で、腎臓においてもアルドステロンが何らかの機序を介して間質の線維化を引き起こすことを示した。順序だった研究成果は、仮説を証明できる十分かつ質の高いデータを提供しており、腎臓病学ならびに高血圧診療に新たな事実を記述した価値の高い学位論文と評価できる。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会においては学位申請者からパワーポイントを用いて学位論文の背景、研究の目的、方法、結果ならびにその科学的解釈について説明がなされた。学位審査委員からは、他臓器における同様の血管内皮障害の有無やその影響、マクロファージ内におけるアルドステロンの作用機構、慢性腎疾患のモデルとしての妥当性、臨床現場でインフラマソーム活性化を検証する方法、インフラマソーム活性化抑制による慢性腎不全治療への応用の可能性などについて質問がなされたが、これらの点について、申請者からはいずれも的確な回答と十分な専門知識に基づく説明がなされた。また、今後の研究について、NOがどのようにインフラマソーム活性化を制御しているかを証明することや、細胞特異的なインフラマソーム活性化および抑制メカニズムの解明など、今後の課題についても述べられた。審査会を通じて、本研究は申請者本人が主体となり遂行したものであること、その内容を的確に伝える能力と技能を有していること、今後独立して研究を遂行する能力を有していること、さらに学問に対する真摯な態度を持ち合わせていることが確認できた。

以上、本研究は学術的重要性、研究手法の妥当性と応用性、結果の分析と考察内容ともに、学位授与に値するものであると評価できた。発表能力、質疑応答能力、研究遂行能力いずれも十分に有しており、審査委員全員による合議の結果、本申請者の学位審査は合格と判定した。