

氏名（本籍） 和田 佳久（徳島県）

学位の種類 博士（医学）

学位授与番号 甲 第 705 号

学位授与日付 令和4年3月10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 Endothelial Dysfunction Accelerates Impairment of Mitochondrial Function in Ageing Kidneys via Inflammasome Activation

審査委員 教授 金藤 秀明 教授 勝井 邦彰 教授 栗林 太

#### 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

高齢化に伴い腎硬化症による慢性腎不全患者数が増加している。加齢に伴う腎硬化症においては、糸球体数の減少や尿細管間質の線維化などが認められる。また、加齢腎では、血管内皮の一酸化窒素合成酵素（eNOS）から生成される一酸化窒素（NO）が減少する。さらに、老化した細胞は、炎症誘導因子を分泌して慢性炎症を引き起こすが、自然免疫のひとつである Inflammasome がこの慢性炎症の中心的な役割を果たす。Inflammasome は apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC) などを介して、caspase-1 を活性化させる。本申請論文では、C57B/6J（野生型：WT）、eNOS 欠損マウス（eNOS-KO）、eNOS/ASC ダブル欠損マウス（eNOS/ASC-DKO）を用いて検討されている。その結果、WT マウスに比べて eNOS-KO マウスの方が、血清クレアチニン値、尿中アルブミン量、糸球体全硬化の割合が高く、これらの糸球体傷害を示唆する所見は、eNOS/ASC-DKO マウスでは改善していた。さらに、WT マウスに比べて eNOS-KO マウスの方が、Inflammasome 関連因子の発現、線維化領域の増加、ミトコンドリアの異常が認められたが、これらの所見は、eNOS/ASC-DKO マウスでは改善していた。

本申請論文は、eNOS-NO 経路の破綻による血管内皮機能障害が、Inflammasome を活性化することが、加齢腎における重要な機序であることを示した論文であり、医学的に価値ある研究成果と考えられる。よって、学位論文に値すると評価した。

## 学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査（最終試験）においては、冒頭に本研究に着手した背景が説明され、次に研究仮説が提示され、実際の研究内容の提示とそのデータについて十分な説明がなされた。また発表の仕方などに関しても、はじめて聴講する先生にもあるいは非専門領域の先生にも、わかりやすい口調で、ゆっくりと発表できていた。審査委員長・審査委員からの質問に対する回答も、丁寧でかつ分かりやすく提示されていた。また、研究課題を選んだ動機やその根拠がはっきりしていて、自身の研究の学問的背景や価値についてもとてもよく理解していた。今回の検討結果は臨床的にも重要な知見であり、またその分子メカニズムについても詳細な解説および考察がなされた。さらに、自分の研究課題の今後の発展についての明確な展望も述べていた。発表および質疑応答の全体を通して今回の検討がきちんと実行されており、またその結果に関する考察などもとてもきちんとできていた。また、主論文の内容を *International Journal of Molecular Sciences* というレベルの高い英文雑誌に報告していることは高く評価できる。研究仮説の臨床的および学術的重要性、研究方法の妥当性、結果の解析および考察、発表および質疑応答の内容、対応など全体を通して、学位発表として十分な水準に達しており、間違いなく学位授与に値する研究内容であると判断された。

審査中は、終始本人の研究に対する熱意や努力を感じることができ、研究者としての資質を備えていると判断された。以上、本論文提出者である和田佳久大学院生は、学位授与に値する資質が十分にあると判断した。