

氏 名	谷村 智史
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 6088 号
学位授与の日付	令和元年 12 月 27 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Renal tubular injury exacerbated by vasohibin-1 deficiency in a murine cisplatin-induced acute kidney injury model (Vasohibin-1 欠乏はマウスシスプラチニン誘発性急性腎障害モデルにおける腎尿細管障害を増悪させる)
論文審査委員	教授 西堀正洋 教授 大塚文男 准教授 渡邊豊彦

学位論文内容の要旨

【背景】急性腎障害(AKI)は、慢性腎臓病への移行の高いリスクが注目されているが、その進展には傍尿細管毛細血管の減少が関与するとされる。Vasohibin-1 (VASH1)は、血管内皮由来の抗血管新生因子として同定されたが、その発現は内皮細胞のストレス耐性を高める報告されている。本研究は VASH1 欠乏のシスプラチニン誘発性 AKI への関与を検討した。

【方法】 C57BL/6J 雄性野生型(WT) または VASH1 ヘテロ接合(VASH1^{+/−})マウスにシスプラチニン(20mg/kg)を腹腔内投与し AKI モデルを作成した。

【結果】シスプラチニン投与 72 時間後に認められた血清クレアチニン上昇と尿細管上皮傷害は、WT と比較して VASH1^{+/−}マウスで有意に増悪し、アポトーシス細胞増加と酸化ストレス蓄積も同様であった。シスプラチニン投与による PTC 喪失は VASH1 欠乏により促進され、PTC での ICAM-1 発現亢進と腎マクロファージ浸潤は VASH1^{+/−}マウスで有意に著明であった。

【結語】VASH1 による PTC の構造・機能の維持がシスプラチニン腎症の進展抑制に関する可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

急性腎障害 (AKI) は慢性腎臓病 (CKD) への移行率が高く、CKD のリスク要因である。AKI の発症には、傍尿細管毛細血管 (PTC) の減少が関与するとされているが、その詳細は明らかになっておらず、予防と治療法も確立されていない。本研究では、血管内皮細胞由来の抗血管新生因子として同定された Vasohibin-1(VASH1) がシスプラチニン(20 mg/kg, 腹腔内投与)で誘発した AKI にどのように関与するかを、C57BL/6J 雄性野生型マウス(WT) と VASH1 ヘテロ接合マウス (VASH1^{+/−}) で比較することで検討した。

その結果、シスプラチニン投与 72 時間後に認められた血清クレアチニン上昇と尿細管上皮傷害は、WT と比較して VASH1^{+/−}で有意に増悪し、腎臓内のアポトーシス細胞増加と酸化ストレス蓄積も同様であった。シスプラチニン投与による PTC 喪失は VASH1 欠乏により促進され、PTC での ICAM-1 発現亢進と腎マクロファージ浸潤は VASH^{+/−}で有意に上昇していることが観察された。

本研究は、VASH1 がシスプラチニン腎症の発症に関し、PTC の構造・機能の維持に働きそれを抑制している可能性を示唆するもので、価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。