

審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1247 号	氏名	田口 顕正
審査担当者	主査	甲斐 久史	(印)
	副主査	野村 政亨	(印)
	副主査	松岡 秀明	(印)
主論文題目： RAGE-aptamer attenuates deoxycorticosterone acetate/salt-induced renal injury in mice (RAGE-DNA-aptamer は DOCA/salt 誘導性高血圧腎障害を改善する)			

審査結果の要旨 (意見)

本論文は以下の点で医学博士学位論文にふさわしい優れた研究である。

(1) 慢性腎臓病とくに高血圧性腎障害の進展において、従来より指摘されてきた Aldosterone-Mineralocorticoid Receptor (MR) 系と、種々の心血管障害で注目されている AGE-RAGE 系の相互作用というユニークな仮説を、精密かつ詳細な実験計画に基づき遂行した。(2) DOCA-Salt 高血圧モデルにおける最初のステップであるポドサイト障害に着目し、AGE-RAGE 系による MR 活性化・MR 系依存性臓器障害の機序も RAGE 1-77 アントセンスを用いて明解に証明した。(3) RAGE に対する aptamer という独自の介入法を用いて、AGE-RAGE 系をターゲットとして新たな MR 系制御法を開発し、将来的には創薬、さらには治療応用の可能性を示す機序的にも極めて有意義で、今後のさらなる展開が期待できる研究である。

論文要旨

アルドステロンはナトリウム再吸収を司る体液調整ホルモンであるが、その受容体であるミネラルコルチコイド受容体 (MR) を介して臓器障害を惹起する。一方で、MR はアルドステロンと独立して過剰発現し腎障害進展に強く関与することから、MR の制御は腎不全患者において不可欠である。MR 拮抗薬が腎障害の進展を抑制することが報告されているものの、腎機能低下症例には高カリウム血症の懸念から使用することができない。そのため、MR 制御をターゲットとした新薬開発は慢性腎臓病に対する新規治療戦略の創出につながる可能性がある。そこで我々は終末糖化産物の受容体である RAGE (receptor for AGEs) に着目し、RAGE ノックアウトマウスに deoxycorticosterone/salt (DOCA/salt) を負荷し MR を活性化させた。血圧に変化はなかったものの、野生型マウスと比較し腎臓における MR 発現および AGE の異常蓄積は低下するとともに、尿中アルブミン排泄量の低下および腎線維化の抑制を認めた。このことから RAGE が MR 制御の治療ターゲットになることが示唆され、RAGE に対する DNA アプタマーを SELEX (Systematic evolution of ligands by exponential enrichment) 法にて作成し同モデルにおいてその効果を検証した。その結果、RAGE-apt は DOCA/salt 高血圧マウスのポドサイト障害を改善させるとともに尿中アルブミン排泄は有意に低下した。さらに腎組織における MR 過剰発現および酸化ストレスを抑制し、血中および腎 AGE レベルを低下させていた。以上のことから RAGE アプタマーは AGE-RAGE 系を抑制することで MR の過剰活性を制御しうることを示唆され、慢性腎不全進行を抑制する新たな治療戦略になる可能性がある。