




審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1164 号	氏名	中山 陽介
審査担当者	主 査	伊 藤 雄 平	
	副主査	福 本 義 弘	
	副主査	足 達 寿	
主論文題目 : Asymmetric dimethylarginine accumulates in the kidney during ischemia/reperfusion injury (ADMA は内皮障害を介し急性腎障害における組織障害を増強する)			

審査結果の要旨 (意見)

腎臓は特異な血流支配のため臓器実質は低酸素に陥りやすいことが問題であり、急性腎障害 (AKI) 時の腎血流の制御方法を探索することは、AKI を抑制する新しい治療を確立するために重要と考えられる。この問題を解く鍵として、研究者は内因性 NOS 阻害物質である非対称性ジメチルアルギニン (ADMA) に着目し検討を行い、AKI 時の腎においては ADMA を代謝する DDAH-1 の発現が著明に低下し、その結果腎組織中の ADMA が有意に上昇することを見出した。また組織では DDAH-1 Tg 群において ADMA の低下に伴い微小血管網、腎組織の障害が軽減した。よって AKI 時には DDAH-1 の分解が亢進した結果 ADMA が蓄積し、腎微小血管障害を介して腎障害が進展すると考えられた。本研究は良くデザインされ、結果の解釈も適切である。さらに臨床的に ADMA が AKI の治療標的となる可能性や AKI のリスク予期となる可能性を示唆する有用な研究でもあり、審査委員会は博士 (医学) を授与するに値するものと判定した。

論文要旨

急性腎障害では尿細管障害が病態の主体と考えられていたが、血管内皮障害も病態に関与することが明らかとなってきた。我々は内皮障害の主因である非対称性ジメチルアルギニン Asymmetric dimethylarginine (ADMA) が急性腎障害の進展に関わると仮説を立て以下の検討を行った。C57BL/6J mice の両側腎動脈を 45 分間遮断し、虚血再灌流 (Ischemia/reperfusion: IR) モデルを作成し ADMA の分解酵素である dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1 (DDAH-1) を測定した。次に虚血単独の影響と DDAH-1 蛋白発現低下の機序を検討した。最後に IR 群、ADMA 持続投与群、ADMA を低下させた DDAH-1 transgenic mice 群 (DDAH Tg) で、腎機能、微小血管網、腎組織障害を比較した。結果は IR 早期より腎 DDAH-1 の発現が著明に低下し、それに伴い循環血中、腎組織中の ADMA が有意に上昇していた。さらに DDAH-1 蛋白の発現は虚血後に再灌流を伴うことでより低下した。腎組織中の ADMA は 8-OHdG と有意な相関を認め、抗酸化剤である NAC を投与することで DDAH-1 発現や腎機能が改善した。さらに DDAH-1 蛋白の分解を阻害すると、腎機能が改善した。最後に ADMA 持続投与群、DDAH-1 Tg 群に IR を行うと、ADMA 持続投与群では微小血管網の障害が増強し、間質障害、腎機能が増悪したが、DDAH-1 Tg 群では ADMA の低下に伴いこれらの変化が軽減した。以上より IR による酸化ストレスが DDAH-1 蛋白分解を亢進した結果、ADMA が蓄積し腎微小血管障害を介し腎障害を進展させた。よって ADMA は急性腎障害の病態に深く関与している可能性が示唆された。