

氏名(生年月日)	スギ 杉	ウラ 浦	ヒデ 秀	カズ 和
本籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第 2290 号			
学位授与の日付	平成 16 年 11 月 19 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	ラット腎虚血再灌流モデルにおける klotho の発現調節			
主論文公表誌	東京女子医科大学雑誌 第 74 巻 第 6・7 号 304-320 頁 2004 年			
論文審査委員	(主査) 教授 二瓶 宏 (副査) 教授 内山 竹彦, 高崎 健			

論文内容の要旨

〔目的〕

短命, 動脈硬化症, 骨粗鬆症など老化兆候を呈するマウスの原因遺伝子が特定され klotho と命名された。Klotho は腎臓, 脳に特異的に発現するが, 発現の意義や調整メカニズムは不明な点が多い。

今回我々は, 酸化ストレスモデルである腎虚血再灌流障害 (IRI) における klotho 発現と細胞障害の指標としてのアポトーシスとの関連について検討した。

〔対象および方法〕

雄性 Wistar ラットを用い, 両側腎動静脈を 60 分間クランプ後, 再灌流し IRI を作製した。再灌流後 1, 3, 10 日目に, 検体採取を行った。Klotho の発現は, real-time PCR, Western blotting, 凍結免疫組織染色, パラフィン免疫組織染色で評価し, アポトーシスは TUNEL 染色で評価した。

〔結果〕

血清クレアチニンは IRI 群において 1 日目をピークとして有意に上昇し, 時間の経過とともに改善した。Klotho は, 腎の皮質遠位および髄質部尿細管に局在が認められた。各 klotho mRNA, 蛋白, 染色性は IRI 群 1 日目において減少し, 経時的に改善した。IRI 群 3 日目の腎臓組織で klotho 陽性の腎尿細管に TUNEL 陽性細胞が認められ, 両者の共染色が確認された。

〔考察〕

Klotho の発現は, 腎皮質尿細管とする従来の報告に加え, 髄質尿細管にも認められ, 遠位系の尿細管を中心とした局在が推測された。IRI における腎機能障害の進行には, 炎症や過酸化ストレスが重要な役割を果たすとされ, これらが klotho 発現量減少に関与していると考えられる。また, klotho と TUNEL 染色の共染で, klotho が IRI によるアポトーシス発現調節に関与している可能性が示唆された。

〔結語〕

腎虚血再灌流障害で, 腎の皮質・髄質尿細管の klotho mRNA, 蛋白発現が減少し, その過程に, アポトーシスとの関連が示唆された。

論文審査の要旨

短命，動脈硬化症，骨粗鬆症など老化兆候を呈する原因遺伝子として klotho が特定されており，脳や腎臓に特異的に発現する．今回，酸化ストレスモデルである腎虚血再灌流 (IRI) における klotho 発現と細胞障害の指標としてのアポトーシスとの関連を検討した．

雄 Wistar ラットの両側腎動静脈を 60 分間クランプ後，再灌流し IRI を作製した．血清クレアチニンは 1 日目をピークに上昇し，時間経過とともに改善した．Klotho の mRNA，蛋白，染色性は IRI 群 1 日目に減少し，経時的に改善した．皮質尿細管だけでなく髓質でも局在が認められた．IRI 群 3 日目の腎組織で klotho 陽性の尿細管に TUNEL 陽性細胞が認められ，両者の共染色が確認された．

IRI による腎障害では，炎症や過酸化ストレスが重要な役割を果し，klotho 発現の減少に関与すると考えられている．TUNEL 染色との共染は klotho が IRI によるアポトーシス発現調節に関与する可能性を示唆しており，腎不全の病態解明に近づく重要な論文である．