

審査結果報告書

平成27年 2月 9日

主 査 氏 名

三 枝 信



副 査 氏 名

岡本浩嗣



副 査 氏 名

廣畑俊成



副 査 氏 名

高村正嗣



1. 申請者氏名 : DM11011 鎌田真理子

2. 論文テーマ :

Role of lipid mediators in the development of interstitial fibrosis in kidneys following unilateral ureteral obstruction in mice

(マウス一側尿管結紮モデルの腎間質線維化における脂質メディエーターの役割)

3. 論文審査結果 :

慢性腎臓病は、その原因疾患に関わらず、最終的には尿細管間質線維化という共通の経路を辿り、慢性腎不全に至る。申請者は、腎間質線維化のメカニズムを、一側尿管結紮 (UUO) マウスを作製して、脂質メディエーターの観点から検索した。

実験1では、作製した UUO マウスに選択的 COX-2 阻害薬であるセレコキシブを投与すると、コントロール群に比べて腎間質線維化が増悪した。PGE2-EP4 受容体シグナルや PGI2 は、UUO 腎の線維化を抑制する報告があることから、COX-2 が PGE2-EP4 シグナルや PGI2 の産生を亢進させ、腎線維化を抑制している可能性が示唆された。実験2では、BLT1 ノックアウトマウス (BLT1^{-/-}) で UUO モデルを作製し検索した結果、wilt-type に比べて BLT1^{-/-}で、腎線維化が抑制された。そのメカニズムとして、UUO 腎では、拡張した尿細管上皮細胞の 5-LOX 発現が亢進し、LT 類の産生が増加する。増加した LT4 により尿細管上皮細胞の MCP-1 の産生が増加しマクロファージの誘導が促進する。このマクロファージにより線維化促進増殖因子 (TGF- β 、FGF-2) やコラーゲンの産生を増加して、線維化を促進することを示した。以上から、LTB4 受容体拮抗薬は、抗腎線維化治療薬として有効である可能性ある。一方、選択的 COX-2 阻害薬は、腎線維化促進リスクがあると結論した。

その後の質疑応答で、申請者は審査員の様々な質問に対し、1つ1つ丁寧に回答していた。審査員は、学位論文の内容の高さ、質疑応答の的確さから、医学博士の学位に十分値する判断した。