

岩下 佳弘 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

慢性腎臓病モデルに対する穏和な全身温熱刺激の腎保護効果の検討

(Renoprotective effects of mild systemic thermal stimulation in a rodent model of chronic kidney disease)

温熱療法は心不全に対する非薬物療法としての有効性が確立されているが、慢性腎臓病 (chronic kidney disease, CKD) に対する効果は明らかではない。本研究は温熱の腎臓への作用を明らかにすることを目的とし、深部体温を 1~2°C 上昇させるような比較的軽度の反復全身温熱刺激 (repeated mild thermal stimulation, MTS) を用いて腎障害に与える影響について検討したものである。

40 匹のマウスを偽手術+室温 (Sh+RT 群; n=7)、偽手術+MTS (Sh+MTS 群; n=7)、5/6 腎摘除+室温 (Nx+RT 群; n=13)、5/6 腎摘除+MTS (Nx+MTS 群; n=13) の 4 群に分けた。マウスは偽手術 (Sh) または 5/6 腎摘除 (Nx) を行い、2 週間回復させた後、電熱式加温装置で 1 日 1 回 (39°C 15 分+35°C 20 分)、週 5 日、4 週間 MTS あるいは RT 加療を行った後に腎障害を評価した。

MTS による血圧の変化は、Sh 群で 3 mmHg 程度、Nx 群で 8 mmHg 程度の低下が認められた。MTS による血圧低下の影響を最小限とする目的で、Nx 群では RT、MTS 両群から血圧がほぼ等しい 9 匹を選んで解析を行った。血圧による選択前後で腎機能、アルブミン尿などを含めたすべての項目の値、あるいは MTS の効果を評価しても有意の差は認められなかった。MTS は Nx による血清クレアチニン上昇、尿中アルブミン増加を有意に軽減した (各々-17%、-79%)。さらに Nx+MTS 群は Nx+RT 群に比して、尿中 neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) が半減するとともに尿細管組織障害が軽度であった。MTS は Nx によって増加する TUNEL 陽性細胞数、cleaved caspase 3 を有意に抑制していた。また、MTS は Nx 残存腎組織の NADPH オキシダーゼ構成タンパクの mRNA 発現を亢進させたが、活性酸素種の産生は有意に抑制していた。Nx で減少する腎組織 Mn-SOD 発現は MTS により回復が認められた。MTS は Nx 残存腎組織の p38MAPK、Akt、そして熱ストレスタンパクである Hsp27 のリン酸化を亢進させ、さらに腎組織の血管内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) mRNA 発現を増強した。

以上の成績から、CKD モデルに対する穏和な全身温熱刺激は腎障害進展に対して保護的に作用することが示された。

審査では、5/6 腎摘除による腎障害進展の機序、腎血流量や他臓器への影響、アポトーシスや酸化ストレスの病態、尿細管障害のスコアリング、NGAL 上昇の機序、腎線維化の病態、マウスの体温調節機序と温熱刺激の関係、腎障害の重症度と温熱刺激の効果などについて質問がなされ、申請者から概ね適切な回答がなされた。

本研究は、慢性腎臓病に対する穏和な全身温熱刺激が腎障害進展に対して保護的に作用することを示した有意義な研究であり、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 救急・総合診療医学担当教授

岩田 俊志