

論文内容要旨

報告番号	甲栄第 246 号	氏名	中下 幸江
題目	Nonconcordant regulation of mitochondrial respiratory complexes in the kidneys of 5/6 nephrectomized mice (5/6腎摘マウスの腎臓におけるミトコンドリア呼吸鎖複合体の不均衡)		
<p>日本における慢性腎臓病（CKD）患者数は1300万人を超え、その内30万人以上が透析を必要とし、腎症の進行に伴い腎移植が必要となる。CKDの原因は様々であるが、糖尿病性腎症は主要な原因のひとつである。糖尿病性腎症は腎臓の糸球体細小血管の狭窄や循環血液量の増加による高血圧が原因であり、進行に伴い糸球体過剰濾過率（GFR）が低下し、尿へのアルブミン排泄がみられるようになる。さらに、GFRの低下により腎臓への負荷が増加し、腎機能の悪化という負のサイクルが生じる。</p> <p>高血糖は、腎臓におけるミトコンドリア呼吸鎖複合体の不均衡及び酸化ストレスの増加を惹起し、その結果糖尿病性腎症の発症を誘発することが報告されている。また、高血圧症は糖尿病患者においてしばしばみられる合併症であり、糸球体過剰濾過を伴う。糖尿病性腎症の発症及び進行のメカニズムを明らかにする上で、高血圧による糸球体過剰濾過の影響を理解することは不可欠である。しかし、腎臓ミトコンドリア呼吸鎖複合体に対する糸球体過剰濾過の影響は十分に理解されていない。本研究では、糸球体過剰濾過モデルである5/6腎摘マウスを用いて、初期の糸球体過剰濾過状態が腎ミトコンドリア複合体に及ぼす影響を調べた。</p> <p>糸球体過剰濾過モデルとして5/6腎切除術を施行したBKS.Cg-Dock7^{m+/+}Lepr^{db/J}, Dock7^{m+/+}Lepr^{db}マウス（db/m-5/6Nxマウス）と、対照として偽手術を行った同じ系統のマウス（db/m-Shamマウス）を使用した。また、2型糖尿病のモデルであるBKS.Cg-Dock7^{m+/+}Lepr^{db/J}, +Lepr^{db} /+Lepr^{db}マウス（db/dbマウス）を測定系確認のために用いた。実験は、腎臓におけるミトコンドリア複合体活性（I及びIV）及びタンパク質発現量（I～V）、ミトコンドリア量並びにATP量を測定した。また、血液生化学検査（クレアチニン、尿素窒素、及びグルコース）及び腎臓の病理組織学的検査を実施した。16-17週及び24-26週齢のdb/m-5/6Nxマウスのいずれにおいても糸球体過剰濾過を示す糸球体のメサンギウム基質の拡大を示した。しかし、腎臓ミトコンドリア量及びATP量共に変化がなかったことから病態の初期段階であると考えられた。16-17週齢において腎臓複合体IV活性の低値、24-26週齢において腎臓複合体I及びIVの活性の低値、並びに複合体I及びIIIタンパク質発現量の低値がみられた。複合体Iの活性低値に先立って複合体IVの活性低値を示したことから、複合体IVは糸球体過剰濾過状態に対して感受性が高いことが示唆された。しかし、複合体IVの変化は、高血糖を伴わない場合の変化であるのか、あるいは病態の進行程度に起因するのかを判断することはできなかった。今後、複合体II、III及びVの活性を調べることで、複合体IVと糸球体過剰濾過状態との関連性がより明らかになると考えられる。なお、複合体IVの活性低値はタンパク質発現量の変化によるものではなかったが、その機序は不明であった。また、高血糖が確認されたdb/dbマウスにおいても、糸球体のメサンギウム基質の拡大がみられ、腎臓複合体活性及びタンパク質発現量において統計学的に有意な変化を示し、複合体Iタンパク質発現量の一過性増加については既報と同様の傾向が認められたことから、測定系が妥当であったと考えられた。</p> <p>本研究において、糸球体過剰濾過モデルであるdb/m-5/6Nxマウス腎臓のミトコンドリア電子伝達系に不均衡が生じることが明らかになった。糖尿病において、高血圧に起因する糸球体過剰濾過が併発された場合、高血糖に起因するミトコンドリア機能障害と糸球体過剰濾過に起因するミトコンドリア機能障害が同時に起こるため、腎症がさらに進行し重篤度を増す可能性が推察された。</p>			

報告番号	甲 栄 第 246 号	氏名	中下 幸江
審査委員	主査 宮本 賢一 副査 竹谷 豊 副査 原田 永勝		
題目	Nonconcordant regulation of mitochondrial respiratory complexes in the kidneys of 5/6 nephrectomized mice (5/6腎摘マウスの腎臓におけるミトコンドリア呼吸鎖複合体の不均衡)		
著者	Yukie Nakashita, Tomoya Sano, Hiroaki Yoshioka, Tomoki Shimada, Ryotaro Hori, Makoto Usami, Yasuhiro Hamada		
	平成 29 年 8 月発行 The Journal of Medical Investigation 第 64 卷 第 3,4号 255～261ページに発表済		
要旨	<p>日本における慢性腎臓病 (CKD) 患者数は 1300 万人を超え、その内 30 万人以上が透析を必要とし、腎症の進行に伴い腎移植が必要となる。CKD の原因は様々であるが、糖尿病性腎症は主要な原因のひとつである。糖尿病性腎症は腎臓の糸球体細小血管の狭窄や循環血液量の増加による高血圧が原因であり、進行に伴い糸球体濾過率 (GFR) が低下し、尿へのアルブミン排泄がみられるようになる。さらに、GFR の低下により腎臓への負荷が増加し、腎機能の悪化という負のサイクルが生じる。</p> <p>高血糖は、腎臓におけるミトコンドリア呼吸鎖複合体の不均衡及び酸化ストレスの増加を惹起し、その結果糖尿病性腎症の発症を誘発することが報告されている。また、高血圧症は糖尿病患者においてしばしばみられる合併症であり、糸球体過剰濾過を伴う。糖尿病性腎症の発症及び進行のメカニズムを明らかにする上で、高血圧による糸球体過剰濾過の影響を理解することは不可欠である。しかし、腎臓ミトコンドリア呼吸鎖複合体に対する糸球体過剰濾過の影響は十分に理解されていない。本研究では、糸球体過剰濾過モデルである 5/6 腎摘マウスを用いて、初期の糸球体過剰濾過状態が腎ミトコンドリア複合体に及ぼす影響を調べた。</p> <p>糸球体過剰濾過モデルとして 5/6 腎切除術を施行した BKS.Cg-Dock7^{m+/+}Lepr^{db/J}, Dock7^{m+/+}Lepr^{db} マウス (db/m-5/6Nx マウス) と、対照として偽手術を行った同じ系統のマウス (db/m-Sham マウス) を使用した。また、2 型糖尿病のモデルである BKS.Cg-Dock7^{m+/+}Lepr^{db/J}, +Lepr^{db} /+Lepr^{db} マウス (db/db マウス) を測定系確認のために用いた。実験は、腎臓におけるミトコンドリア複合体活性 (I 及びIV) 及びタンパク質発現量 (I～V)、ミトコンドリア量並びに ATP 量を測定した。また、血液生化学検査 (クレアチニン、尿素窒素、及びグルコース) 及び腎臓の病理組織学的検査を実施した。16-17 週及び 24-26 週齢の db/m-5/6Nx マウスのいずれにおいても糸球体過剰濾過を示す糸球体のメサンギウム基質の拡大を示した。しかし、腎臓ミトコンドリア量及び ATP 量共</p>		

に変化がなかったことから病態の初期段階であると考えられた。16-17 週齢において腎臓ミトコンドリア複合体IV活性の低値、24-26 週齢において腎臓ミトコンドリア複合体 I 及びIVの活性の低値、並びに複合体 I 及びIIIタンパク質発現量の低値がみられた。複合体 I の活性低値に先立って複合体IVの活性低値を示したことから、複合体IVは糸球体過剰濾過状態に対して感受性が高いことが示唆された。しかし、複合体IVの変化は、高血糖を伴わない場合の変化であるのか、あるいは病態の進行程度に起因するのかを判断することはできなかった。今後、複合体 II、III及びVの活性を調べることで、複合体IVと糸球体過剰濾過状態との関連性がより明らかになると考えられる。なお、複合体IVの活性低値はタンパク質発現量の変化によるものではなかったが、その機序は不明であった。また、高血糖が確認された db/db マウスにおいても、糸球体のメサンギウム基質の拡大がみられ、腎臓ミトコンドリア複合体活性及びタンパク質発現量において統計学的に有意な変化を示し、複合体 I タンパク質発現量の一過性増加については既報と同様の傾向が認められたことから、測定系が妥当であったと考えられた。

本研究において、糸球体過剰濾過モデルであるdb/m-5/6Nxマウス腎臓のミトコンドリア電子伝達系に不均衡が生じることが明らかになった。糖尿病において、高血圧に起因する糸球体過剰濾過が併発された場合、高血糖に起因するミトコンドリア機能障害と糸球体過剰濾過に起因するミトコンドリア機能障害が同時に起こるため、腎症がさらに進行し重篤度を増す可能性が推察された。

本研究は、腎症の進展機序のひとつである糸球体過剰濾過により腎臓ミトコンドリア複合体が影響を受けていることを明らかにしたものである。これらの研究は、腎症に対する糸球体過剰濾過ならびにミトコンドリア機能障害をターゲットとした栄養療法開発や創薬に貢献することが期待されることから博士(栄養学)に値すると判定した。