

# 論文内容要旨

論文題目

Involvement of mitochondrial dysfunction in kidney fibrosis in mice  
with unilateral ureteral obstruction

(片側尿管結紮マウスにおける腎線維化へのミトコンドリア機能障害の関与)

責任講座： 腎泌尿器外科学 講座

氏 名： 西田 隼人

## 【内容要旨】(1,200字以内)

持続する腎障害への反応として、コラーゲン沈着を特徴とする線維化が生じる。アスコルビン酸（ビタミンC）は様々な生体内反応に関わっており、抗酸化作用とプロリルヒドロキシラーゼへの電子供給を介したコラーゲン形成への関与はその代表として挙げられる。マウスをはじめとする実験動物の多くはアスコルビン酸をグルコースから合成できるため、アスコルビン酸と腎疾患との関連性については未解明な点が多い。マウスを用いた片側尿管結紮（UUO）は、閉塞性腎障害の複雑な病態生理を再現することができるため、腎障害時におけるアスコルビン酸の役割を解析する上で理想的な動物実験モデルと考えられる。アスコルビン酸の合成に関わるアルデヒド還元酵素である AKR1A の欠損が、UUO によってもたらされる腎線維化にたいしてどのように影響するかについて検討した。また、腎線維化には活性酸素が関与することが知られていることから、UUO における活性酸素の由来についても検討を行った。

AKR1A 欠損マウスにおいては、野生型マウスの約 10%しかアスコルビン酸を合成することができないにもかかわらず、AKR1A 欠損マウスと野生型マウスとの間に、UUO によって生じる線維化成分であるコラーゲン I の合成の差を認めなかった。この結果より、マウスの腎障害時におけるコラーゲン I 合成には微量のアスコルビン酸しか必要とされない可能性と、もしくはプロリルヒドロキシラーゼへの別の電子供給体が存在する可能性が示唆された。アスコルビン酸および AKR1A は生体内で抗酸化物質として作用すると考えられているにもかかわらず、UUO による酸化ストレスマーカーである 8-OHdG の発現には差が認めなかった。また、アスコルビン酸および AKR1A の有無に関わらず、UUO による SOD2 と GPX1 といった抗酸化酵素の減少とミトコンドリア電子伝達系複合体の減少が見出された。

ミトコンドリア電子伝達系複合体の障害は活性酸素の発生を促進することが知られており、UUO におけるミトコンドリア障害と腎線維化との関係を明らかにするため、野生型マウスを用いてミトコンドリア電子伝達系複合体と線維化マーカーの時系列変化について比較検討した。その結果、UUO 後の初期段階においてミトコンドリア電子伝達系複合体が減少し、その後、筋線維芽細胞の形成とコラーゲンの合成が増強することが確認された。この結果より、ミトコンドリア障害による酸化ストレスの亢進が腎障害時の線維化を促している可能性が示唆された。

平成 26 年 1 月 22 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 西田隼人

報告書題目： Involvement of mitochondrial dysfunction in kidney fibrosis in mice with unilateral ureteral obstruction (片側尿管結紮マウスにおける腎線維化へのミトコンドリア機能障害の関与)

審査委員：主審査委員

内藤 輝



副審査委員

藤井 順 逸



副審査委員

今田 恒夫



審査終了日：平成 26 年 1 月 21 日

### 【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

腎障害が持続すると腎の線維化が起こる。申請者はこの機序を解明する目的で、片側尿管結紮(UUO)マウスを作製し、以下の 2 つの実験を行った。

実験 1: アスコルビン酸はプロリルヒドロキシラーゼへの電子供給を介してコラーゲン形成に関与する。AKR1A は、アスコルビン酸合成に関わる酵素の一つであるアルデヒド還元酵素をコードする遺伝子である。そこで、野生型マウスと AKR1A 欠損マウスに UUO を施し、術後 5 日目の腎について病理学および生化学的解析を行った。実験 2: 野生型マウスに UUO を施し、術後 1、2、3、5、7 日の腎について生化学的に解析した。

その結果、実験 1 により、UUO による腎の線維化やコラーゲン I の合成などに、野生型と AKR1A 欠損マウスの間で差がみられないこと、UUO 腎と対側腎を比較してみると野生型および AKR1A 欠損マウスともに UUO 腎で GPX1、SOD2 などのミトコンドリア電子伝達系複合体が減少していることなどが示された。実験 2 により、UUO 腎でコラーゲン I の増加に先行してミトコンドリア電子伝達系複合体が減少することが示された。

申請者は、実験 1 の結果から、マウスの腎線維化におけるコラーゲン I 合成は微量のアスコルビン酸しか必要としない、もしくはプロリルヒドロキシラーゼへの別の電子供給体が存在する可能性を考察した。また実験 2 から、ミトコンドリア障害による活性酸素の増加が、筋線維芽細胞を分化誘導し線維化を促進する可能性を考察した。

本審査委員会では、未だその機序について不明な点があるものの、マウスでは腎の線維化に AKR1A 欠損が影響しないこと、コラーゲン I の合成に先行してミトコンドリア電子伝達系複合体が減少することを示した点は新規であり、本研究が学位修得に十分に値すると判断した。

(1, 200 字以内)