

論文審査の要旨 (甲)

申請者領域・分野 氏名	病態制御科学領域 腎臓病態内科学教育研究分野 氏名 成田 育代
指導教授氏名	奥村 謙
論文審査担当者	主 査 今泉 忠淳 副 査 村上 学 副 査 上野 伸哉
<p>(論文題目) NF-κB-dependent increase in tissue factor expression is responsible for hypoxic podocyte injury (NF-κB 活性化に伴う組織因子の発現増強は低酸素状態におけるポドサイト傷害に関与する)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>組織因子 (tissue factor: TF) は、外因系凝固カスケードの起点であるのみならず、細胞増殖、炎症の惹起など様々な生理活性があることが知られている。また、TF pathway inhibitor (TFPI) は TF の阻害因子であり、TF の作用は TFPI とのバランスによって調整されている。低酸素は、種々の臓器に傷害を引き起こす。主に癌細胞において、低酸素により TF の発現が増加し、その TF が炎症の惹起や細胞増殖に関与することが知られている。しかしながら、腎上皮細胞 (ポドサイト) の傷害における低酸素の関与については、未だ明らかでない点が多い。本研究では、培養ヒト不死化ポドサイトを用いて、TF の発現に対する低酸素の影響と、低酸素によるポドサイト傷害における TF の意義について検討を行った。</p> <p>結果は以下のとおりであった。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ポドサイトにおける TF の発現は低酸素により増加したが、TFPI の発現は抑制された。その際、TF タンパク質の発現は、核の周囲で著明であった。 2) RNA 干渉法により、Hypoxia-inducible factor-1α (HIF-1α) をノックダウンすると、低酸素による TF の発現亢進は増強した。 3) NF-κB 阻害剤は、低酸素による TF の発現を抑制した。 4) 低酸素は、ポドサイト傷害の指標であるスリット膜関連タンパク CD2-associated protein の発現減少とアクチンの再構成を引き起こしたが、それらの変化は、TF のノックダウンにより抑制された。 <p>本研究は、ポドサイトにおいて、TF の発現は低酸素により NF-κB に依存して増加し、その TF は、低酸素によるポドサイトの傷害に関与していることを明らかにした。この知見は、腎障害における新たな治療法開発につながる可能性を示唆した新規性の高い論文であり、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Clinical and Experimental Nephrology に受理、掲載予定