

氏名	瀧上慶一
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 4615 号
学位授与の日付	平成24年9月27日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Acatalasemic mice are mildly susceptible to adriamycin nephropathy and exhibit increased albuminuria and glomerulosclerosis  
(アカタラセミアマウスはアドリアマイシン腎症に感受性を有し、アルブミン尿と糸球体硬化が亢進する)

論文審査委員 教授 竹居孝二 教授 公文裕巳 教授 柳井広之

#### 学位論文内容の要旨

カタラーゼは細胞内過酸化水素とヒドロキシルラジカルを調整する重要な抗酸化酵素であるが、カタラーゼ欠損症の進行性腎障害への影響については十分に解明されていない。疾患腎でヒドロキシルラジカルを過剰産生しやすいカタラーゼ欠損マウス(アカタラセミアマウス)に巣状分節性糸球体硬化症の実験モデルを作成し、酸化ストレスによる蛋白尿、腎組織傷害進展機序を検討した。

アカタラセミアマウスおよび野生型マウスにアドリアマイシン(ADR)を尾静脈投与した後、8週まで腎・心重量、尿蛋白量、腎機能、腎組織障害および腎組織カタラーゼ活性について検討した。

ADRを投与したマウスでは野生型マウスと比較して有意な蛋白尿発現と糸球体硬化を示し、アカタラセミアマウスでのみ腎線維化、腎萎縮、脂質過酸化物の蓄積が認められた。腎カタラーゼ活性は実験期間中アカタラセミアマウスで有意に低値であり、野生型マウスで認められたADR投与後のカタラーゼ活性亢進も認められなかった。

カタラーゼ欠損症がADR腎症モデルでの腎障害の進行に重要な役割を担う可能性が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

カタラーゼは過酸化水素を分解し、ヒドロキシルラジカルの調節に働くが、カタラーゼ欠損症の進行性腎障害への影響については十分に解明されていない。本研究ではカタラーゼ欠損マウス(アカタラセミアマウス)にアドリアマイシン(ADR)を投与して作製した巣状分節性糸球体硬化症のモデルを用いて、酸化ストレスによる腎機能と腎障害への影響を検討した。この結果、アカタラセミアマウスでは、ADR投与に伴って蛋白尿増加、糸球体硬化、尿細管間質の線維化、脂質酸化物の蓄積が認められた。また、腎カタラーゼ活性は野生型ではADR投与により上昇したのに対し、アカタラセミアマウスでは活性は殆どみられなかった。

本研究は、カタラーゼ欠損症による活性酸素処理能力の低下が腎障害の進行させることを示した点で価値ある業績である。よって本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。