



Title	Gene expression profile and injury sites in mice treated with Shiga toxin 2 and lipopolysaccharide as a Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome(内容・審査結果要旨)
Author(s)	久米, 庸平
Citation	
Issue Date	2022-09-30
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/1918
Rights	
DOI	
Text Version	none

This document is downloaded at: 2022-10-24T13:44:33Z

論文内容要旨

しめい 氏名	くめ ようへい 久米 庸平
学位論文題名	Gene expression profile and injury sites in mice treated with Shiga toxin 2 and lipopolysaccharide as a Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome (Shiga toxin 2 と lipopolysaccharide を投与した溶血性尿毒症症候群モデルマウスにおける遺伝子発現プロファイルと障害部位の検討)
<p>Shiga toxin 2 (Stx2)と lipopolysaccharide (LPS)は溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS) の発症の一因である。LPS と Stx2 (LPS/Stx2)を腹腔内投与し作成した HUS 様モデルマウスは、HUS の病態解明に利用されてきた。しかし、このモデルにおける基礎的な分子機構や詳細な障害部位は不明なままである。</p> <p>本研究では、LPS/Stx2 投与後マウスの生理学的所見や LPS/Stx2 投与後マウスの腎臓から抽出した mRNA を用いたマイクロアレイによって遺伝子発現変化を同定すること、さらにそれらの発現変化遺伝子を Ingenuity Pathway Analysis (IPA)を使用し、このモデルの主要な腎障害メカニズムや腎障害部位を同定することを目的とした。</p> <p>生理学的な所見として、LPS/Stx2 投与後のマウスにおいて遠位ネフロン障害を示唆する尿中浸透圧の低下や尿中カリウムの減少が観察された。さらに LPS/Stx2 投与後 6 時間および 72 時間の腎臓では コントロールと比較して、それぞれ 1212 個および 1016 個の異なる遺伝子発現変化が同定された。それらの遺伝子を IPA の Canonical pathway analysis で解析すると両時点で TNFR1/2、iNOS、IL-6 に関連したシグナルパスウェイが活性化し、投与後 72 時間でのみ脂質代謝に関連するパスウェイの阻害が明らかになった。また下流の生物学的プロセスを予測する Downstream Effects Analysis では Cell death and survival が投与後 6 時間で活性化し、72 時間で抑制していた。さらに LPS/Stx2 投与後 72 時間では遠位ネフロンに発現するトランスポーターや膜タンパク質に関連した遺伝子発現が有意に低下した。特に、遠位尿細管 (distal convoluted tubule: DCT) 2/結合尿細管 (connecting tubule: CNT) および皮質集合管 (cortical collecting duct: CCD) の主細胞に関連する遺伝子は、DCT1 および CCD の介在細胞に関連する遺伝子よりも発現が有意に低下していた。Stx 受容体である globotriaosylceramide 3 (Gb3) の局在を確認するための二重蛍光免疫染色では、腎尿細管の DCT1 と介在細胞にそれぞれ特異的に発現する PVALB および SLC26A4 と Gb3 とはほとんど共染色しなかった。一方 DCT1 と DCT2 の両方に存在する SLC12A3 および主細胞に発現する AQP2 と Gb3 は共染色した。Gb3 の局在は、LPS/Stx2 投与後に発現低下した遺伝子が存在する部位と一致する傾向があった。</p> <p>以上の結果から LPS/Stx2 を投与した HUS 様モデルマウスにおける生理学的、分子学的な検討から DCT2/CNT と CCD の主細胞へ強い障害を起こすことを明らかにした。これまで LPS/Stx2 による遠位尿細管・集合管障害に関する研究は少なく、本モデルマウスの腎障害のさらなる解明は HUS の重症化や慢性腎不全のメカニズムをさらに解明する可能性がある。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

令和4年7月27日

大学院医学研究科長 様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

記

学位申請者氏名 久米 庸平

学位論文題名 Gene expression profile and injury sites in mice treated with Shiga toxin 2 and lipopolysaccharide as a Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome
(Shiga toxin 2 と lipopolysaccharide を投与した溶血性尿毒症症候群モデルマウスにおける遺伝子発現プロファイルと障害部位の検討)

審査結果要旨

本研究は lipopolysaccharide (LPS) と Shiga toxin 2 (Stx2) を腹腔投与して作成した溶血性尿毒症症候群 (HUS) マウスモデルを解析し、HUS の発症病理を明らかにしたものである。マウスでは Stx2 のレセプター Gb3 の発現部位がヒトとは大きく異なり、遠位尿細管や集合管に障害が起こっていた。その結果、再吸収機能が障害されて多尿となった。これは糸球体が障害されて乏尿になるヒトの HUS とは大きく異なる結果で、Gb3 の発現部位が発症に重要であることを示すものである。今後、ヒトの HUS を研究するために、どのようにマウスモデルを利用すべきかを考えるための大変重要な知見である。

全ての実験結果は明瞭であり、十分な解析が行われている。また、データの記載も適切である。審査員からの質問に対する回答も適切で、申請者の本研究に対する知識が深いことが窺えた。よって、本研究は学位論文としてふさわしい論文であると判定した。

論文審査委員 主査 錫谷 達夫

副査 田中 健一

副査 関口 美穂