

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	水 口 齊
論文審査担当者	主 査	内科学	伊 藤 裕	
	内科学	林 松彦	泌尿器科学	大 家 基 嗣
	小児科学	長谷川 奉延		
学力確認担当者：			審査委員長：林 松彦	
			試問日：平成30年 3月 9日	

(論文審査の要旨)

論文題名：The role of adipose tissue asymmetric dimethylarginine/dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway in adipose tissue phenotype and metabolic abnormalities in subtotaly nephrectomized rats
(腎臓摘出ラットの脂肪組織および代謝における異常に対する、脂肪組織でのアシンメトリックジメチルアルギニン/ジメチルアルギニンジメチルアミノヒドロラーゼ系の役割)

ADMA (Asymmetric Dimethylarginine) は内因性の一酸化窒素 (nitric oxide, NO) 合成酵素阻害物質であり代表的な尿毒素物質である。また、ADMAはDDAH (dimethylarginine dimethylaminohydrolase) により分解される。本研究では、5/6腎摘腎不全ラットの脂肪組織でのDDAH1発現低下に伴うADMA濃度の上昇が脂肪萎縮、肝組織および筋組織への異所性脂肪沈着、さらには全身のインスリン抵抗性を惹起し、lipodystrophy類似の病態を引き起こすことが明らかにされた。

審査では、まず、DDAH1過剰発現マウスの表現型の変化について問われた。DDAH1過剰発現マウスでは、野生型と比べ、インスリン抵抗性、脂質代謝、脂肪組織形態変化は認められず、5/6腎摘による腎不全状態では肝組織筋組織における異所性脂肪沈着の改善は認められたが、アルブミン尿や血清クレアチニン値の改善など腎機能の改善効果は認められなかったと回答された。ヒトにおける腎不全に伴うインスリン抵抗性の治療に関して問われた。ヒトにおける腎不全に伴うインスリン抵抗性の治療薬としては、ARB (Angiotensin II Receptor Blocker)、PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ) アゴニスト、ビタミンD製剤などが想定されているが、それらの薬剤で腎不全患者のインスリン抵抗性が改善し良好な予後が得られたという報告はないと回答された。また、腎不全に伴うインスリン抵抗性へのADMA関与の大きさに関して問われた。DDAH1過剰発現マウスでは5/6腎摘によるインスリン抵抗性がほぼ解消されていることを考えると、ADMAの関与はかなり大きいものと考えられると回答された。5/6腎摘ラットの脂肪組織におけるインスリンシグナルの低下の機序に関して問われた。今回の検討ではPDK (Phosphoinositide-Dependent Kinase) のリン酸化、AKT (AKT/Protein Kinase β) のリン酸化の低下が認められるがその上流のIRS1 (Insulin Receptor Substrate 1) のリン酸化は障害されておらず、またNOがPI3kinaseを活性化させるという報告があることから、ADMAの上昇によるNOの低下がPI3 kinaseの活性化の抑制を引き起こし、その下流のPDK、AKTのリン酸化の障害につながったのではないかと想定されると回答された。また、脂肪組織における酸化ストレス上昇の原因としてIS (indoxylsulfuric acid) を考えた理由について問われた。ISは尿毒素物質として主要なものであり、ISが内皮細胞への投与により酸化ストレスを上昇させたという文献もあるためと回答された。5/6腎摘ラットの脂肪萎縮と脂肪細胞分化マーカーの発現低下の意義についても問われた。脂肪細胞の萎縮に伴い、脂質蓄積機能が低下し、脂質の体内分布に変化が起こりlipodystrophyに類似した病態をきたすと回答された。また、DDAH1過剰発現により、5/6腎摘マウスで認められる脂肪組織の萎縮、異所性脂肪沈着は改善したことが追加回答された。

以上、本研究には検討すべき課題を残すものの、5/6腎摘腎不全ラットで認められる脂肪萎縮、異所性脂肪沈着、全身のインスリン抵抗性に、脂肪組織におけるDDAH1の発現低下とそれに伴うADMA濃度の上昇が重要な役割を果たすことを明らかにした点で有意義な研究であると評価された。