

論文審査の結果の要旨および担当者

| | | | |
|------|-----|---|---|
| 報告番号 | ※ 甲 | 第 | 号 |
|------|-----|---|---|

氏 名 叶力夏提 阿德力别克

論文題目

Indoxyl Sulfate Counteracts Endothelial Effects of Erythropoietin
Through Suppression of Akt Phosphorylation

(インドキシル硫酸は、Akt リン酸化の抑制を介して内皮細胞に対するエリスロポエチンの効果を阻止する)

論文審査担当者

主 査

名古屋大学教授

委 員

松尾 清一



名古屋大学教授

委 員

室原 豊明



名古屋大学教授

委 員

長谷川 好規



名古屋大学教授

指導教授

濱嶋 信之



論文審査の結果の要旨

エリスロポエチン (EPO) は、慢性腎臓病 (CKD) 患者における貧血を治療するために使用されている。しかし、EPO に対するレスポンスには個人差があり、なかには EPO 抵抗性を示す患者がいる。EPO 受容体 (EPOR) は、赤芽球系以外に血管内皮、血管平滑筋、心筋などに発現しており、EPO は造血作用以外に心血管系作用も有する。EPO は内皮細胞に対しては、増殖促進、抗アポトーシス、内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) 活性化などの作用を示し、さらに造血刺激因子であるトロンボスポンジン 1 (TSP-1) の発現・分泌を促進する。

近年、腎機能障害に伴って血中に蓄積するインドキシル硫酸が、CKD に関連した動脈硬化の発症・進展の一因子となっていることが示唆されている。当研究室においても、インドキシル硫酸が動脈硬化の発症・進展に関わる血管内皮細胞の機能障害をきたすことを明らかにしてきた。また CKD 患者において、血中インドキシル硫酸濃度の上昇と EPO 投与量の増加が相関していることが報告されている。

本研究では、血管内皮細胞において、EPO による増殖促進、抗アポトーシス、eNOS 活性化、TSP-1 発現に対するインドキシル硫酸の効果を詳細に検討し、そのメカニズムと意義を検討した。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. インドキシル硫酸は、血管内皮細胞において、Akt リン酸化の抑制を介して、EPO による増殖促進、抗アポトーシス、eNOS 活性化、TSP-1 発現を抑制することを明らかにした。
2. インドキシル硫酸は、EPOR のチロシンリン酸化の抑制により、Akt のリン酸化を抑制していることを明らかにした。
3. インドキシル硫酸は、芳香族炭化水素受容体 (AHR) のリガンドとして AHR を活性化し、タンパク質チロシンホスファターゼの発現を増加させ、EPOR のチロシンリン酸化を抑制している可能性が考えられた。
4. インドキシル硫酸は、内皮細胞における EPOR-Akt 経路を抑制し、CKD 患者における EPO 抵抗性と血管内皮機能障害に関与していると考えられる。最近、私はインドキシル硫酸を長期投与したラットの大動脈血管内皮において IL-6 の発現が亢進していることを確認した。

本研究は CKD に関連した血管内皮機能障害について、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。