

別紙 1 - 1

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 买买提・依斯热依力

論文題目

Indoxyl Sulfate-Induced Activation of (Pro)renin Receptor Promotes Cell Proliferation and Tissue Factor Expression in Vascular Smooth Muscle Cells

(インドキシル硫酸は血管平滑筋の(プロ)レニン受容体を活性化して細胞増殖と組織因子誘導を促進する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主査委員

丸山彰一



名古屋大学教授

委員

葛治雅文



名古屋大学教授

委員

古森公浩



名古屋大学教授

指導教授

室原豊明



論文審査の結果の要旨

尿毒素・インドキシル硫酸は、動脈硬化、血栓症を惹起するため、慢性腎臓病の治療標的として注目される。慢性腎臓病モデルラットとインドキシル硫酸負荷ラットの大動脈、および培養ヒト大動脈平滑筋の解析により、インドキシル硫酸は organic anion transporter 3(OAT-3)により細胞内へ取り込まれ、活性酸素と(プロ)レニン受容体の活性化を介して aryl hydrocarbon 受容体(AhR)と NF- κ B p65 の活性化し、その結果、細胞増殖、組織因子の誘導を促進することを示した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本研究で、インドキシル硫酸は(プロ)レニン受容体を活性化することを示した。(プロ)レニン受容体の活性化は ERK1/2、MAPK を介して細胞の増殖を誘導する。また、(プロ)レニン受容体は NOX4 を誘導して活性酸素を誘導する一方、TGF beta-Smad3 cascade も活性化して組織の線維化を促進する。活性酸素、MAPK、TGF beta は組織因子、PAI-1 を誘導して血栓傾向を惹起する。
2. 慢性腎臓病患者の研究で、インドキシル硫酸の血中濃度は頸動脈エコーで認められる動脈硬化、組織因子の血中濃度と相関があることが示されている。また可溶性(プロ)レニン受容体の血中濃度と腎硬化症との相関が認められている。インドール吸着剤 AST-120 によってインドキシル硫酸の血中濃度を低下させることは、動脈硬化、血栓症の予防・進展抑制に重要と考えられる。
3. 腸管内で生じたトリプトファンは、大腸内の大腸菌により分解されインドールに代謝され、吸収される。インドールは肝臓でインドキシル硫酸に代謝され、多くは腎臓で排泄される。しかし、腎機能が低下するとインドキシル硫酸は体内に蓄積する。インドキシル硫酸は血中ではアルブミンに結合するので、透析によって除去は困難であり、AST-120 によって産生を抑制することが重要である。
4. 慢性腎臓病の病期は血清クレアチニンによって算出される eGFR によって区別されている。慢性腎臓病患者における研究で、血中インドキシル硫酸値と eGFR の強い相関が認められている。また、AST-120 による治療により血中インドキシル硫酸値は低下し尿毒症症状の改善を認める。
5. インドキシル硫酸は、活性酸素を誘導し、組織を傷害した結果 ICAM-1 などの接着因子、MCP-1 などのサイトカインを誘導する。上記のように、インドキシル硫酸は OAT3 に結合して細胞内に取り込まれ、AhR と結合して核内に移行して NF- κ B シグナルを活性化する。(プロ)レニン受容体の下流に ERK1/2、MAPK を活性化した結果、AP-1 のような増殖に関与する転写因子も誘導される。

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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	买买提・依斯热依力
試験担当者	主査	丸山彰一	寫行雅文	古森公造
	指導教授	室原豊明		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. インドキシル硫酸によって活性化される(プロ)レニン受容体シグナルの生理作用について
2. 本研究の結果から想定される、インドール吸着剤AST-120と治療標的としての(プロ)レニン受容体の臨床における重要性について
3. インドキシル硫酸の産生・代謝の生理について
4. 慢性腎臓病のバイオマーカーとしてのインドキシル硫酸について
5. インドキシル硫酸の細胞内シグナルの下流で活性化する本研究以外で報告のある転写因子について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、循環器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。