

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 道家 智仁

論 文 題 目

Lacking Ketohexokinase-A Exacerbates Renal Injury in Streptozotocin-induced Diabetic Mice

(ストレプトゾトシン誘導糖尿病マウスにおいて、ケトヘキソキナーゼ A 欠損は腎障害を悪化させる)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主査委員

岡島 徹也



名古屋大学教授

委員

菅波 荘祥



名古屋大学教授

委員

有馬 寛



名古屋大学教授

指導教授

吉山 章



論文審査の結果の要旨

今回、野生型マウス(C57BL/6)、KHK-A・KHK-C両欠損マウス(KHK-A/C KO)、KHK-A単独欠損マウス(KHK-A KO)を用い、Streptozotocin(STZ)の腹腔内投与により、1型糖尿病(D)を作成し、糖尿病性腎臓病(DKD)の解析を行った。D-WT, D-KHK-A KOで認められた腎重量の増加、尿NGALの増加、腎フルクトース代謝・核酸代謝・酸化ストレスの亢進は、D-KHK-A/C KOで軽減していた。D-WTと比較して、D-KHK-A KOはさらなる腎フルクトース代謝の亢進、低酸素、炎症の増悪を認め、より重度の尿細管障害を呈し、腎機能低下を引き起こした。KHK-Cによるフルクトース代謝はDKDを増悪させることが示唆され、一方で、KHK-AはDKDの進展に保護的に作用することが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 今回の結果から、KHK-Cによる過剰なフルクトース代謝が尿細管障害の一因であることが示唆されたため、KHK-C単独ノックアウトマウス(KHK-C KO)は、DKDを抑制すると考えられるが、KHK-C KOマウスを作成するのが困難なこともあります、検討できていない。今後、KHK-C阻害薬の開発を目指としており、KHK-C単独阻害時のDKDに及ぼす影響を検証することは重要である。
2. FITCで蛍光標識したLTL(Lotus tetragonolobus Lectin)によりマウス腎組織内の近位尿細管細胞を特異的に染色し、FACSによりソーティングした。各尿細管細胞の特異的なマーカーを用いて近位尿細管(slcl5a2,pck1)とそれ以外(ヘンレ上行脚;slc12a1遠位尿細管;slc12a3、集合管;scnn1b)に分離した。KHK-A,Cの遺伝子発現は近位尿細管分画に認めたものの、それ以外の分画では認めず、KHK-A,Cとともに近位尿細管に発現していることが示された。
3. KHK-Cによる過剰な内因性フルクトース代謝により誘導された核酸経路の亢進・酸化ストレスの亢進、及び、KHK-A欠損によるフルクトース代謝のさらなる亢進・炎症の増悪・低酸素が、DKDにおける尿細管障害の原因として考えられた。しかし、D-KHK-A/C KOは完全には尿細管障害を抑制できなかったため、DKDの尿細管障害には、内因性フルクトース代謝以外の要因も関係していると考えられた。
4. 非糖尿病群・糖尿病群とともに、KHK-A欠損によるKHK-C mRNAの有意な発現変化は認めなかった。タンパクレベルにおいてもKHKの有意な変化は認めなかった。
5. インスリン投与は行っていない。非糖尿病群に比して、糖尿病群は著明な血清インスリン値の低下を認めたが、検出可能で、少量であるが内因性インスリンは残存していた。残存インスリン値は各糖尿病群間で有意な差を認めなかった。

本研究はKHK-A,CのDKDに対するそれぞれの役割に関して重要な知見を与えた。

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。

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 道家智仁
試験担当者	主査 国島徹也 指導教授 丸山彰一	菅波孝祥 有馬寛

(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. KHK-C単独ノックアウトマウスを用いた実験に関して
2. 腎におけるKHK-C, KHK-Aの発現部位に関して
3. 糖尿病性腎障害におけるフルクトース代謝と尿細管障害の機序に関して
4. KHK-A欠損によるKHK-Cの遺伝子発現変化に関して
5. インスリン投与の有無及び内因性インスリンの残存について

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、腎臓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。