

氏名	山岡 正和
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第5640号
学位授与の日付	平成29年12月27日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Dynamic changes in Bach1 expression in the kidney of rhabdomyolysis-associated acute kidney injury (横紋筋融解症性急性腎傷害におけるBach1の動態について)
論文審査委員	教授 和田 淳    教授 中尾篤典    教授 杉山 斉

### 学位論文内容の要旨

ヘム代謝の律速酵素であるヘムオキシゲナーゼ1(HO-1)の横紋筋融解症性急性腎傷害に対する保護効果が報告されている。BTB and CNC homology 1 (Bach1)はヘム依存性の転写因子で、HO-1の発現を制御している。今回我々は、グリセロールにより誘導された横紋筋融解症ラットモデルの急性傷害腎においてHO-1 mRNAとHO-1タンパクが有意に増加し、ヘム合成の律速酵素であるALAS1のmRNAの発現が抑制されることを確認した。核内Bach1タンパクはグリセロール投与後に低下し、3時間後に最低値となった。一方、細胞質Bach1タンパクはグリセロール投与6時間後から上昇し、Bach1 mRNAは投与3時間後から増加した。横紋筋融解症性急性傷害腎において、細胞内遊離ヘムの増加に伴い核内Bach1タンパクが核外へ移行し、代償性にBach1 mRNAと細胞質Bach1タンパクが増加したと考えられた。本研究は腎臓のBach1発現の動態を*in vivo*で明らかにした初めての報告である。

### 論文審査結果の要旨

遊離ヘムはミオグロビンから放出される酸化物質であり、横紋筋融解症性急性腎障害(RM-AKI)の原因のひとつである。ヘム代謝の律速酵素であるヘムオキシゲナーゼ(HO-1)はRM-AKIに対する保護効果が知られている。

本研究ではグリセロールの筋肉内注射によって誘導されたRM-AKIラットモデルにおいてHO-1、ヘム依存性の転写因子であるBTB and CNC homology 1 (Bach1)、ヘム合成の律速酵素であるALAS1( $\delta$ -aminolevulinatase synthase)の発現研究を行った。HO-1の発現は増加し、ALAS1の発現は低下した。またBach1は核内から細胞質へ移行し、Bach1の発現は増加した。

委員からはBach1の発現増加のメカニズムについて質問がなされた。本研究者は遊離ヘムによって引き起こされた核内Bach1の低下に対する代償機転としてBach1のmRNAとタンパクが増加したと結論した。

RM-AKIにおける腎臓のBach1発現の動態を生体内で明らかにした初めての研究であり、RM-AKIの病態について重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。