

氏名	三宅 広将
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 6340 号
学位授与の日付	2021年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Genetic Deletion of Vasohibin-2 Exacerbates Ischemia-Reperfusion-Induced Acute Kidney Injury (バソヒビン-2 の遺伝子欠失は虚血再灌流傷害誘発性急性腎障害を増悪させる)
論文審査委員	教授 松川昭博      教授 大塚文男      准教授 渡邊豊彦

#### 学位論文内容の要旨

急性腎障害(AKI)は、慢性腎臓病への移行の危険因子として認識されている。傍尿細管毛細血管内皮の損傷が腎障害を進行させるという報告もある。Vasohibin-2(VASH2)は、腫瘍の血管新生を促進する新規の血管新生促進因子である。しかし、腎臓における VASH2 の病態生理学的な役割は不明である。本研究では、虚血再灌流(I/R)傷害誘発性 AKI の進行に対する VASH2 欠損の影響を調べた。I/R 傷害は、雄の野生型(WT)及び VASH2 ホモ接合型ノックアウト(VASH2<sup>-/-</sup>)マウスにて両側腎動静脈を 25 分間阻血し行った。24 時間後に I/R 傷害による腎機能障害及び尿細管障害は、WT マウスに比し VASH2<sup>-/-</sup>マウスにて重度であり、好中球の浸潤と尿細管周囲の毛細血管の喪失が顕著であった。WT マウスにおける I/R 傷害の誘発後、VASH2 の発現は傷害された尿細管で著しく増加した。これらの結果より、尿細管上皮細胞における VASH2 の発現が、傍尿細管毛細血管の保護と炎症性浸潤の抑制を通して、I/R 傷害によって誘発される AKI を軽減する可能性があることを示唆している。

#### 論文審査結果の要旨

本研究では、Vasohibin-2 (VASH2)の腎病態生理学的な役割を明らかにするため、VASH2 欠損マウスに虚血再灌流 (I/R) 傷害誘発性急性腎障害 (AKI) を誘導して腎障害への影響を検討した。その結果、I/R 傷害による腎機能および尿細管障害は、WT マウスに比べ、VASH2 欠損マウスで重度であり、VASH 欠損マウスは好中球の浸潤増加と尿細管周囲の毛細血管減少をみとめた。I/R 傷害誘発後、VASH2 発現は尿細管でみられ、好中球浸潤に関わるケモカインの発現も増加していた。以上の結果より、尿細管上皮細胞における VASH2 は、傍尿細管毛細血管の保護と炎症細胞浸潤の抑制を解して、I/R 傷害による AKI を軽減する可能性を示した点で評価できる。

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。