

氏名 山野井 友昭
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 7552 号
学位授与の日付 2026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 Adenosine-mediated Neutrophil Regulation by Dapagliflozin Attenuates Renal Ischemia/Reperfusion Injury: Real-time Imaging and Metabolic Insights
(ダパグリフロジンによるアデノシン介在性好中球浸潤抑制は腎虚血再灌流障害を減弱化する:リアルタイムイメージングとメタボローム解析を用いた研究)

論文審査委員 教授 和田 淳 教授 塚原宏一 准教授 小谷恭弘

学位論文内容の要旨

【目的】腎移植領域において虚血再灌流障害 (IRI: ischemia/reperfusion injury) による急性腎障害は移植腎機能予後を左右する。非糖尿病 IRI マウスにおける SGLT2 阻害薬 dapagliflozin (DAPA) のアデノシン介在性腎保護機序を解明するため、アデノシン A2A 受容体 (A2AR) シグナルに着目し3群比較を実施した。

【方法】C57BL/6J マウスに control 群、DAPA 投与群および DAPA+A2AR 拮抗薬併用群を準備し、35分両側腎クランプ後に再灌流した。in vivo リアルタイムイメージング技術により再灌流後5時間までの好中球動態を観察するとともに、腎組織によるメタボローム解析にて IRI 後の代謝物質を網羅的に解析した。

【結果】DAPA 投与群では control 群に比べ腎機能 (BUN/Cre) が有意に改善 ($p<0.01$)、A2AR 拮抗薬併用群で DAPA 群と比較し腎機能低下を確認した。in vivo リアルタイムイメージングでは再灌流後の糸球体を経時的に観察することに成功、糸球体内への好中球浸潤が DAPA 投与群で抑制され、A2AR 拮抗薬投与により好中球抑制の減弱を確認した。メタボローム解析では DAPA 投与群で解糖系抑制、TCA 回路やプリン代謝経路 (ATP、アデノシン) の活性化を認め、補助解析として ELISA、WB、RT-PCR で DAPA 群におけるアデノシン濃度上昇、MMP-9 (マトリックスメタロプロテイナーゼ-9) 活性低下、ICAM-1・VCAM-1 発現低下を認めた。

【結論】DAPA はアデノシン-A2AR シグナルを介した好中球浸潤抑制と、解糖系抑制・TCA 回路活性化を伴う代謝リプログラミングにより急性腎障害に対する腎保護効果を発揮する。

論文審査結果の要旨

腎移植領域において虚血再灌流障害 (IRI: ischemia/reperfusion injury) による急性腎障害は移植腎機能予後を決定する重要な病態であるが、その詳細なメカニズムはまだ明らかではない。

研究者は SGLT2 阻害薬である dapagliflozin (DAPA) がアデノシン-A2A 受容体シグナルを介した好中球浸潤抑制と、解糖系抑制・TCA 回路活性化を伴う代謝リプログラミングにより急性腎障害に対する腎保護効果を発揮することを明らかにした。

委員より、アデノシンは糸球体へ血液を送り込む糸球体輸入細動脈にあるアデノシン A1 受容体に結合し、血管を収縮させるが、虚血再灌流障害動物モデルでの変化について質問があった。研究者はこの動物モデルでは、好中球上の A2A 受容体を介した経路が SGLT2 阻害薬による保護効果の主なメカニズムであると回答した。また臨床応用の可能性についても質問があった。添付文書上、全身麻酔手術の前に SGLT2 阻害薬を中止する必要があるが、術前に投与することにより虚血再灌流障害を改善する可能性があり、今後の臨床研究が必要であると回答した。

本研究は、SGLT2 阻害薬が移植腎機能予後を改善対する新たな治療戦略としての可能性を示したものであり、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

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。