

氏 名	青 山 雅 博
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 6 6 7 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 4 年 9 月 1 2 日
学 位 論 文 題 目	Fructose induces tubulointerstitial injury in the kidney of mice (フルクトースはマウスの腎臓に尿細管間質障害を引き起こす)
審 査 委 員	主 査 教 授 扇 田 久 和 副 査 教 授 遠 山 育 夫 副 査 教 授 堀 池 喜 八 郎

論文内容要旨

*整理番号	672	(よりがな) 氏名	あおやま まきひろ 青山 雅博
学位論文題目	Fructose induces tubulointerstitial injury in the kidney of mice (フルクトースはマウスの腎臓に尿細管間質障害を引き起こす)		
<p>【目的】フルクトース(果糖)過剰摂取はメタボリックシンドローム(Mets)に関与し、Metsは慢性腎臓病の一因となる。ラットでは果糖が直接腎障害を惹起することが報告されているが、遺伝子改変動物実験で汎用されるマウスにおいて果糖による腎障害の報告はない。また、マウスの遺伝的背景によって肝臓での果糖反応性が異なることが報告されている。今回我々は、複数系統のマウスを用いて、果糖がマウスにおいても腎障害を起こし得るか、またその障害に遺伝的背景の違いがあるかについて、特にその特異的輸送体である GLUT5 の腎での反応性の違いに注目し比較検討した。</p>			
<p>【方法】3系統のマウス(C57BL/6J(BL/6)、CBA/JN(CBA)、DBA/2N(DBA))を通常食群(C群)および果糖を50%含有する果糖食群(F群)の各2群、計6群に分け同一摂取カロリー下で16週間飼育した。</p>			
<p>体重・血圧、糖・脂質代謝、尿中アルブミン排泄を測定するとともに、腎組織所見と線維化マーカー(フィブロネクチン(FN)、I型コラーゲン(Col I))、炎症マーカー(単球走化活性因子-1(MCP-1)およびF4/80)のmRNA発現と免疫組織染色、近位尿細管障害マーカー(Kim-1、Ngal)のmRNA発現、酸化ストレスマーカー(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine(8-OHdG))の免疫組織染色と尿中排泄量、また果糖代謝関連遺伝子(GLUT5、GLUT2、フルクトースリン酸化酵素であるケトヘキソキナーゼ(KHK)、脂肪酸合成酵素(FAS)、ステロール調節配列結合蛋白1c(SREBP1c)のmRNA発現を比較検討した。腎組織評価はPAS染色、mRNA発現には定量的RT-PCR法を用いた。</p>			
<p>【結果】全てのマウス系統において、C群とF群間での空腹時血糖、収縮期血圧、血清中性脂肪値および血清尿酸値は差異を認めなかった。体重はCBAマウスでのみF群で有意な増加を認めたが、他系統では有意な変化を認めなかった。血清コレステロール濃度は3系統すべてでF群がC群に比し有意に高値であった。血清インスリン濃度は、CBAマウスとDBAマウスにおいては、F群でC群での差異は無かった。しかし、BL/6マウスではF群でC群と比較して血清インスリン濃度が有意に低下した。肝臓での果糖代謝関連遺伝子(GLUT5、GLUT2、</p>			

(備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。

2. ※印の欄には記入しないこと。

KHK、SRBPP1c、FAS) の mRNA 発現については全系統のマウスにおいて F 群で有意な増加を認めた。

次に腎臓に及ぼす果糖の影響を検討した。糸球体における PAS 染色と FN の免疫組織染色では、いずれの系統でも C 群と F 群間に有意な差異は認めなかった。尿中アルブミン排泄量もいずれの系統でも C 群と F 群間で有意差はなかった。

尿細管間質に関しては F4/80 と FN の免疫染色において、腎皮質側での尿細管間質へのマクロファージ浸潤と腎線維化が、DBA マウスのみで F 群が C 群と比較して有意に増加していた。また腎皮質側での MCP-1、F4/80、FN、Col I の mRNA 発現も DBA マウスの F 群のみ C 群と比較して有意に増加していた。これらの変化は他系統では認めなかった。また尿細管障害マーカーである Kim-1 と Ngal の mRNA 発現も、DBA マウスの F 群でのみ著明な増加を認めた。さらに腎皮質側での GLUT5 発現は DBA マウスの F 群のみ有意に増加し、GLUT2 発現は有意に減少を認めたが、他系統では認めなかった。さらに 8-OHdG の免疫染色は、DBA マウスの F 群で腎皮質尿細管細胞でより強い染色を示した。一方尿中 8-OHdG 量は、全系統のマウスで F 群が増加傾向を示したが、DBA マウスの F 群で有意な増加を認めた。

【考察・結論】 3 系統のマウスにおいて、同一摂取カロリーの果糖食は血圧・血糖など全身状態や肝臓に対しては大きな差を生じなかったが、DBA マウスでのみ腎臓の尿細管間質にマクロファージ浸潤を引き起こし、炎症を惹起することで線維化を進行・増強させ腎組織障害を引き起こした。DBA マウスでは、尿細管管腔側に存在する GLUT5 の mRNA 発現増強と基底膜側に存在する GLUT2 の mRNA 発現減弱が確認でき、尿細管細胞における果糖の取り込み増加および細胞内濃度の上昇の可能性が示唆され、酸化ストレスが増強していることが示された。この変化は、他の 2 系統のマウスでは認めず、果糖誘発性腎障害の病態生理に関与している可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	672	氏名	青山 雅博
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p>過剰な果糖の摂取によりメタボリックシンドロームの発症が促進するとの報告があり、メタボリックシンドロームは慢性腎臓病を惹起する原因の一つと考えられている。ラットでは果糖負荷により腎障害が生じることが報告されているが、マウスにおいて果糖と腎障害との関連を検討した研究は見当たらない。本研究では、3系統のマウス (C57BL/6J、CBA/JN、DBA/2N) それぞれを通常食群 (C群) と果糖 60%含有する果糖食群 (F群) とに分け、過剰な果糖摂取による腎臓への影響を検討し、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 全てのマウスの系統において、空腹時血糖、収縮期血圧、血清中性脂肪値、血清尿酸値および尿中アルブミン排泄量はC群とF群間で有意な差はなかった。 2) 全てのマウスの系統において、肝臓での果糖代謝関連遺伝子 (GLUT5、GLUT2、KHK、SREBP1c、FAS) の mRNA 発現はF群で有意に増加した。 3) 全てのマウスの系統において、糸球体におけるPAS染色とフィブロンectin免疫組織染色はC群とF群間で有意な差はなかった。 4) DBA/2Nマウスでのみ、尿細管間質へのマクロファージ浸潤増加、炎症所見、腎線維化がF群で有意に認められ、尿細管障害マーカーであるKim-1とNgalのmRNA発現もF群で有意に増加した。 <p>以上より、本論文は過剰な果糖摂取がマウスの腎尿細管間質に障害を与えるという新しい知見を提示したものである。さらに、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 598 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成24年 9月 3日)</p>			