

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲第 965 号	氏名	植竹 龍一
論文審査担当者	主査 樋口 京一 副査 谷口 俊一郎 ・ 菅野 祐幸		

### (論文審査の結果の要旨)

アドレノデュリン(AM)は多彩な生理活性を有するペプチドである。AMの受容体は、Gタンパク質共役型受容体であるCLRと受容体活性調節タンパク質RAMP2またはRAMP3の複合体である。AMとRAMP2のホモ型遺伝子欠損マウスは胎生致死となることから、AM-RAMP2系の重要性が示唆されている。一方で、成体の腎臓においてもAMおよびRAMP2は発現しているが、その病態生理学的意義は不明である。そこで植竹龍一は、RAMP2ヘテロノックアウトマウス(RAMP2<sup>+/-</sup>)を用いて、腎障害モデルを作成し、腎臓におけるAM-RAMP2系の生理学的意義を検討した。

その結果、植竹龍一は次の結論を得た。

1. ストレプトゾトシン(STZ)モデルにおいてRAMP2<sup>+/-</sup>は野生型マウス(WT)と比較して、糸球体病変に差は認められなかったが、尿細管の異常が認められた。
2. 尿細管の異常は血糖値を正常化しても、改善は認められず、高血糖ストレス以外の原因により尿細管が障害されている可能性が示唆された。
3. ヒト近位尿細管細胞(RPTEC)に対しSTZを直接添加したところ、細胞死の亢進が確認され、これはAM投与により抑制された。
4. STZモデルにおいてRAMP2<sup>+/-</sup>の尿細管ではオートファジーの亢進が確認された。
5. RPTECに対しSTZを添加したところ、小胞体(ER)ストレスセンサータンパク質の一つであるPERKおよびその下流シグナルの活性化が確認され、これはAM投与により抑制された。
6. ツニカマイシン(TUN)モデルにおいて、RAMP2<sup>+/-</sup>は腎機能の低下と尿細管の異常が確認された。また、ERストレスの亢進も認められた。
7. WTに対してAMによる治療実験を行ったところ、TUN投与により生じた腎障害が軽減した。一方、RAMP2<sup>+/-</sup>に対してAMによる治療実験を行ったところ、腎障害の軽減効果は認められなかった。
8. シスプラチンモデルにおいて、RAMP2<sup>+/-</sup>は腎機能の低下と尿細管の異常が確認された。また、遺伝子発現を検討したところ、細胞死、炎症、酸化ストレス、ERストレスが亢進していた。

以上の結果から、植竹龍一は、AM-RAMP2系が、尿細管のERストレスを制御することにより細胞死を抑制し、腎保護的に働くことを初めて明らかとした。よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。