

## Arginase 2 is a mediator of ischemia-reperfusion injury in the kidney through regulation of nitrosative stress

原, 雅俊

<https://hdl.handle.net/2324/4474881>

---

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

(別紙様式2)

氏名	原 雅俊
論文名	Arginase 2 is a mediator of ischemia-reperfusion injury in the kidney through regulation of nitrosative stress
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 江藤 正俊 副 査 九州大学 教授 筒井 裕之 副 査 九州大学 教授 笹栗 俊之

### 論文審査の結果の要旨

虚血再灌流(I/R)傷害は急性腎傷害(AKI)の主な原因の一つである。腎への血液灌流が低下することにより過剰に産生される活性酸素種(ROS)や活性窒素種(RNS)は腎虚血再灌流傷害の病態に重要な役割を果たしている。アルギナーゼ2(ARG2)は一酸化窒素合成酵素と共通の基質であるL-アルギニンを競合して利用し、RNSを調節すると考えられている。そこで、本研究ではヒト近位尿細管細胞(HK-2)の低酸素/再酸素化(H/R)モデルおよび腎I/R傷害モデルマウスを使用して、腎I/R傷害におけるARG2の役割を解析した。

ARG2は主に腎皮質領域の尿細管で発現し、I/R傷害後に発現が増加した。HK-2細胞では、ARG2は細胞質に点状に発現し、H/R後に発現が増加した。ARG2をノックダウンしたHK-2細胞では、コントロールsiRNAと比較して、H/R刺激後のROSおよび3-ニトロチロシン(3-NT)の発現が低下した。これらの結果と一致して、Arg2ノックアウト(KO)マウスでは、野生型と比較して明らかな血圧の変化を伴わず、虚血再灌流による腎機能障害および組織学的な急性尿細管壊死(ATN)スコアが有意に減少した。さらに、3-NTの蓄積と腎尿細管細胞の細胞死は、野生型と比較してArg2 KOマウスで減弱した。N $\omega$ -ヒドロキシ-nor-L-アルギニン(nor-NOHA)によるアルギナーゼの阻害は、Arg2 KOマウスの結果と同様に腎虚血再灌流傷害を軽減した。以上の結果より、ARG2はI/RによるAKIで極めて重要な役割を果たしており、ARG2特異的阻害剤は将来の腎虚血再灌流傷害の効果的な治療法になる可能性があることが示された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。

本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについてもほぼ適切な解答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。