

4. 外国人特別研究員との共同研究の概要 (外国人特別研究員との分担状況を明らかにした上で簡潔に記述してください。)

Summary of the collaborative research (Clarify your role and the Fellow's role in the collaborative research.)

腎機能の低下と心血管イベントの関連が多くの疫学研究から指摘されているが、そのメカニズムには不明な点も多い。我々は腎障害に Mac1 を介した炎症細胞の浸潤が重要であることを報告している(Hirahashi, Shimosawa et al. Circulation 2009)。しかし、心臓血管障害との関連を明らかにすることはできていなかった。今回 Suang Suang Koid 博士を迎え、我々は慢性腎臓病モデルマウスを用いて炎症性細胞の役割を明らかにする共同研究を行うことができた。Koid 博士はマウス急性心筋梗塞を作成する技術を有し、また炎症性細胞をフローサイトメトリーで分析するための基本的知識を有していた。我々が確立していた慢性腎臓病モデルマウスに Koid 博士は血管障害を起こすことで、炎症性細胞の関連を明らかにした。モデルマウスは 3 週令で片腎摘出を行い、その後 8% 食塩食を負荷するモデルであった。本モデルは高血圧、蛋白尿を呈し、慢性腎臓病モデルとして有用であることを報告している。慢性腎臓病が確立した 8 週令時に左冠動脈を結紮し、急性心筋梗塞を発生させ、心臓、腎臓内に集積する炎症性細胞をマクロファージ、単球などの白血球分画から詳細に検討した。その結果、慢性腎臓病モデルでは正常腎機能マウスに比べ、心筋梗塞時に心臓により多くの単球が集積することが明らかになった。現在心機能、病理的变化についてさらに解析を進めている。一方、心筋梗塞後血管を再開通させると単球の集積には差が認められなくなった。これらの検討から、慢性腎臓病では急性心筋梗塞時により強い炎症が心臓に起きること、適切な心血管に対する治療により炎症細胞の集積は解除できることが示された。腎機能低下患者が心筋梗塞を発生した際にはその後の予後改善のために早期に単球をターゲットにした治療を行い、かつ適切な狭窄血管にたいする治療を行うことが有用であることが期待できる。今後、さらに本研究成果を進展させ、単球を抑制することの有用性とそのメカニズムを明らかにする予定である。

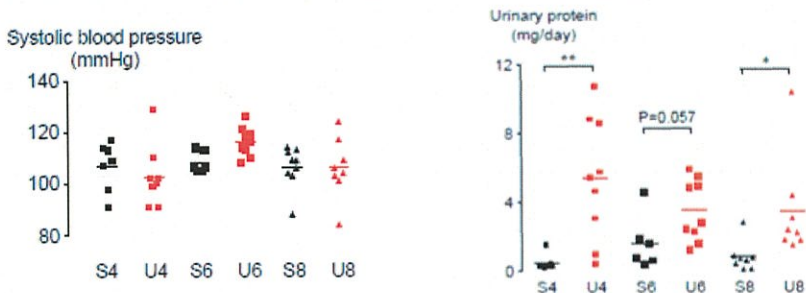
5. 外国人特別研究員との共同研究の成果とその評価

Results and Evaluation of the collaborative research

慢性腎臓病モデルの確認

3 週令オス C57B6j マウスの片腎を摘出後 8% 食塩食を負荷することで図 1 のように血圧が上昇した。

図 1 4 週、8 週後の収縮期血圧 図 2 尿たんぱく



また、図 2 のように尿たんぱくも 4 週目より出現した。同時に心肥大も認めた。

これらのマウス 8 週令時に左冠動脈を結紮し急性心筋梗塞を作成し、心臓、腎臓の白血球分画をフローサイトメトリーを用いて解析した。

図 3 左心室における好中球、単球数

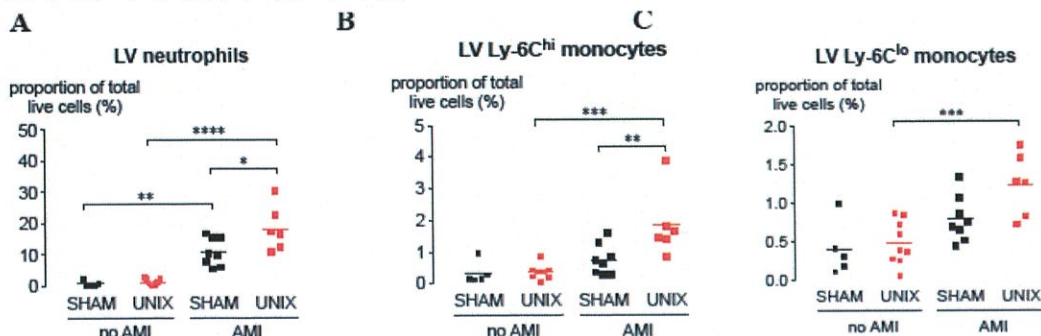


図 3 に示すように急性心筋梗塞を発生させない慢性腎不全マウス (UNIX) では腎機能の低下はあるものの、左心室で炎症性細胞の集積に正常群 (SHAM) と差を認めなかったが (no AMI, Sham vs UNIX) 心筋梗塞作成モデルでは著明に好中球と単球の集積を認め、腎機能低下では心筋梗塞時により炎症が強いことが示唆された。現在これらの心臓の病理所見並びに心機能を解析している。一方、急性心筋梗塞作成後左冠動脈を再開通させ 8 週間後に心臓を摘出し同様に炎症細胞を観察すると各群で有意な差は認めなかった。これらのマウスの心機能、心組織病変についても現在解析を行っている。

これらの結果から腎機能低下患者の心筋梗塞時には血管の再開通に加え好中球、単球をターゲットにした抗炎症治療が有用である可能性が期待できるが、さらなる検討が必要である。

これらの成果は 2016 年日本高血圧学会、国際高血圧学会で発表し、国際高血圧学会では Best presentation 賞を受賞した。さらに、2017 年武田基礎科学研究セミナー、2018 年 American Heart Association、血管病態セミナーで発表し、血管病態セミナーでは最優秀賞を受賞した。また、研究の一部は Journal of Hypertension に発表した。

Koid 博士は我々の研究テーマに加え癌移植モデルにおける炎症細胞の浸潤研究にも参画し、フローサイトメトリーの技術を確実なものにした。
また、我々の研究室の食塩感受性高血圧に関するプロジェクト、間欠性低酸素負荷時の腎機能低下に関するプロジェクトにも参画し、大学院生に動物実験、データ解析、プレゼンテーション、論文執筆の指導を行った。

さらに、2018年には本学医学部学生の英語による血液学の実習にも参加し、学部学生の指導にも実力を発揮した。

大学でのこれらの活動のほかに、JSPSの依頼で高校生に対する国際交流活動にも積極的に参加し、栃木県、岐阜県で高校生を対象に生物学の楽しさを伝え、大変好評を博した。

Koid 博士を迎えることで私の研究室は動物実験方法が飛躍的に広がり、また、世界的に注目を浴びるプレゼンテーション方法やコミュニケーション方法を学ぶことができた。Koid 博士は単に研究だけでなく社会的な活動も活発に行った。特記すべきこととして、途中妊娠出産で研究を中断したものの、その後バランスのとれた時間の使い方、研究も、子育ても行ってきた。このことは今後女性研究者を育成していくうえで大変貴重な経験となり、私の研究室のメンバーにもいい刺激を与えたと思う。

このような共同研究を支援していただいた学術振興会に厚く感謝いたします。

注. 必ず様式 7 及び様式 8 を併せて**採用期間終了後 1 か月以内**に提出してください。外国人特別研究員本人には様式 7 (Form 7: Research Report) により英語又は日本語で作成いただきます。
Note: This form must be submitted along with the Fellow's Form 7 within one month of the end of the fellowship tenure.