

論文審査結果の要旨

本論文は、稲作を対象とする、サブサハラ・アフリカ（SSA）版のグリーン・レボリューションの可能性を経済的に実証しようとしている。SSAでは、都市人口の増大や中流層の勃興に伴って、コメの需要が拡大している一方で、生産能力が追いつかないためにかなり大量のコメが輸入され、食料安全保障ばかりでなく、貿易収支を悪化させる要因になっている。事例地のナイジェリアでも同様であり、イネの生産性を向上させる必要性は高い。とはいえ、様々な条件によってアジアと同様なグリーン・レボリューションを期待することは困難であり、SSAの条件に応じた生産性の向上策が求められる。

本論文は、ナイジェリアで普及段階に移行過程にあるSawah農法に焦点をあて、その経済的評価を行っている。Sawah農法は高収量品種や化学肥料灌漑排水技術を適応するにはSSAの生態系の力を活用するため、その基盤を農民自身が整備することを基本としている点で小農経済に適合的である。さらに、Sawah農法の普及のために行われている実証圃展示やOJTによる効果の検証も行っている。こうした普及の対象となっている農民たちのSawah農法に対する認識や農業経済上の基礎的條件を構造化されたアンケート調査によってデータを収集し、SPSSを用いて基礎的な統計分析を行っている。

慣行的な農業からSawah農法のような新しい技術体系への移行過程にある農民たちの基本的データは決定的に不足しており、この点で本論文の知見はSSAの条件にかなう技術普及や技術協力を行う上で有益な示唆を与えてくれる。本論文は、こうした実学的な要請にこたえる研究として高い意義を持っているとともに、科学的研究と開発実線とを結ぶ媒介役としても大きな貢献が期待できる。

本研究では12のナイジェリアの低地で、主として取水条件の異なるSawah農法の5つのオプション（泉取水型、小規模氾濫原型、堰取水型、ため池型、小型ポンプ取水型）の新規開発コストと開発後の水田稲作生産による収益性をモデル化した。この5つのオプションのいずれもが、これまで日本のODA経費により円借款等により実施された代表的な灌漑水田開発プロジェクトに比べて約10分の1という、はるかに低コストでしかも、開発初年度から籾生産が可能で、かつ農民が中心になって実施可能なので、持続可能性が高いことを明らかにした。例えば、タンザニアのローアマシでは1981-87年の1100haの水田と1200haの畑地灌漑開発で23百万ドル、ナイジェリアのLower Anambraでは1981-1989年の3850haの灌漑水田開発で125百万ドル、最近始まったケニアのMweaでは2012-2017年の6000haのリハビリと4000haの新規灌漑水田開発で160百万ドル）では1haの灌漑水田開発で10,000-30,000ドルの費用が借款として使われ、それに加えて5-10億円規模の無償資金協力が技術協力が組み合わされて実施された。この経済評価結果は、Sawah農法はこれまでの日本のODAによるアフリカの灌漑水田開発と水田稲作プロジェクトを革命的に改革し、低コストでかつ持続可能性が高い内発的な発展性を付与することができる可能性を示している。

よって本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものとの認める。なお、審査にあたっては、論文に関する専攻内審査及び公聴会など所定の手続きを経たうえ、平成24年2月9日農学研究科教授会において、論文の価値並びに博士の学位を授与される学力が十分であると認められた。

氏名	はやし 林 泰 司
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	医第1068号
学位授与の日付	平成23年9月15日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	Carvedilol protects tubular epithelial cells from ischemia-reperfusion injury by inhibiting oxidative stress (カルベジロールは酸化ストレスを抑制することにより腎虚血再灌流障害から尿細管上皮細胞を保護する)
論文審査委員（主査）	教授 植 村 天 受
（副主査）	教授 西 尾 和 人
（副主査）	教授 宮 崎 俊 一

【研究の目的】

腎移植時に起こる阻血再灌流障害は急性腎障害を引き起こし、その障害は長期的にみても慢性移植腎症のひとつの要因となっている。これらの原因はスーパーオキシドやヒドロキシラジカルなどの活性酸素が密接に関与している。今回われわれは抗酸化作用を有するカルベジロールに着目し、腎阻血再灌流障害における腎保護作用の検討を行った。

【方法】

11週齢の雄SDラット24匹を偽手術群(4例)対照群(10例)カルベジロール投与群(10例)に分け、偽手術群は右腎摘のみ施行し、対照群とカルベジロール群は右腎摘後に左腎門部を60分間阻血後再灌流を行った。カルベジロール投与群は、阻血前30分と再灌流後12時間に経口で2mg/kgのカルベジロール投与を行った。評価項目としては、腎機能として血清クレアチニンの測定、病理学的評価としてHE染色、抗酸化作用の評価として8-OHdGとSOD(superoxide dismutase)の免疫染色を行った。また、アポトーシスの局在を確認するためTUNEL法による染色も行った。

【結果】

血清クレアチニンの評価は阻血再灌流24、48、168時間において行い、すべての時点で有意差をもって対照群よりもカルベジロール投与群で低値を示し、腎機能改善効果を認めた。HE染色では、対照群において尿細管の刷子縁の消失、尿細管上皮の壊死、ヒアリン結晶の沈着がカルベジロール投与群に比べて有意に高率で認められた。この腎保護効果が抗酸化作用により発現しているのかを検証するためにSOD染色を行った。結果として再灌流後48時間、96時間において対照群よりもカルベジロール投与群にSOD染色陽性部位が有意差をもって多く発現していた。また、酸化ストレスからのDNA損傷を確認するための8-OHdG染色では、カルベジロール群で有意に減少していた。また、細胞壊死のマーカーであるTUNEL染色では、近位尿細管においてカルベジロール群で対照群に比べて有意に染色陽性細胞が低値を示し、以上の結果からカルベジロールは近位尿細管において抗酸化作用により尿細管壊死を抑制し腎保護作用を発現していることが示唆された。

【考察】

虚血再灌流障害が腎に与える影響としては、虚血時には組織の低酸素状態とそれによるATPの枯渇からフリーラジカルを生成する。また、再灌流時においても好中球から放出されたフリーラジカルや毒性酵素により近位尿細管においてアポトーシスや壊死を来し、結果として尿細管内腔は閉塞し糸球体濾過量の低下の一因となる。今回、カルベジロール投与群において抗酸化作用による腎保護効果が示唆される結果を得た。カルベジロールの抗酸化作用は、活性化された好中球や過酸化脂質からのスーパーオキシドアニオン放出抑制作用により発現すると考えられている。

【結論】

本研究によりカルベジロールの阻血再灌流障害に対する腎保護効果が認められた。今後、移植腎長期生着に向けた臨床応用も考えている。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2010年12月日公表	出版物名 International Journal of Urology Vol. 17 No. 12
	公 表 内 容	2010年12月日発行
	全 文	

## 論文審査結果の要旨

腎移植時に起こる虚血再灌流障害は急性腎障害を引き起こし、その障害は長期的にみても慢性移植腎症のひとつの要因となっている。これらの原因はスーパーオキシドやヒドロキシラジカルなどの活性酸素が密接に関与している。今回われわれは抗酸化作用を有するβブロッカーであるカルベジロールに着目し、腎虚血再灌流障害における腎保護作用の検討を行った。

## 【方法】

11週齢の雄SDラット24匹を偽手術群(4例)対照群(10例)カルベジロール投与群(10例)に分け、偽手術群は右腎摘のみ施行し、対照群とカルベジロール群は右腎摘後に左腎門部を60分間阻血し、その後再灌流を行った。カルベジロール投与群は、阻血前30分と再灌流後12時間に経口で2mg/kgのカルベジロール投与を行った。対照群には、カルベジロール投与群と同様の方法で生理食塩水の投与を行った。

評価項目としては、腎機能として血清クレアチニンの測定、病理学的評価としてHE染色、抗酸化作用の評価として8-OHdGとSOD (superoxide dismutase)の免疫染色を行った。また、アポトーシスの局在を確認するためTUNEL法による染色も行った。

## 【結果】

血清クレアチニンの評価は虚血再灌流24、48、168時間において行い、すべての時点で有意差をもって対照群よりもカルベジロール投与群で低値を示し、腎機能改善効果を認めた。HE染色では、対照群において尿管の刷子縁の消失、尿管上皮の壊死、ヒアリン結晶の沈着がカルベジロール投与群に比べて有意に高率で認められた。この腎保護効果が抗酸化作用により発現しているのかを検証するために抗酸化作用のマーカであるSODの発現を阻血再灌流障害24時間後の腎皮質を材料としてWestern blot法で確認した。その結果カルベジロール投与群では対照群と比較して多くSODが発現していた。次いで、その抗酸化作用の局在を確かめるためにSOD免疫染色を行った。結果として再灌流後48時間、96時間において対照群よりもカルベジロール投与群の近位尿管細胞にSOD染色陽性部位が有意差をもって多く発現していた。このことから、抗酸化作用の発現部位は近位尿管で

あることが証明された。また、酸化ストレスからのDNA損傷を確認するための8-OHdG免疫染色では、カルベジロール群で有意に減少していた。また、細胞壊死のマーカであるTUNEL染色では、近位尿管においてカルベジロール群で対照群に比べて有意に染色陽性細胞が低値を示し、以上の結果からカルベジロールは近位尿管において抗酸化作用により尿管細胞のアポトーシスを抑制し腎保護作用を発現していることが示唆された。

## 【考察】

虚血再灌流障害が腎に与える影響としては、虚血時には組織の低酸素状態とそれによるATPの枯渇からフリーラジカルを生成する。また、再灌流時においても好中球から放出されたフリーラジカルや毒性酵素により近位尿管においてアポトーシスや壊死を来とし、結果として尿管内腔は閉塞し糸球体濾過量の低下の一因となる。今回、カルベジロール投与群において抗酸化作用による近位尿管に対する腎保護効果による腎機能改善効果が得られた。カルベジロールの抗酸化作用発現機序については、活性化された好中球や過酸化脂質からのスーパーオキシドアニオン放出を防ぐことによる直接的な細胞毒性作用抑制効果やNFκBのような活性化された転写因子からのフリーラジカルの発生を抑えることや還元型グルタチオンやビタミンEなどの内因性抗酸化防御作用機序を保護し補うことが考えられている。

## 【結論】

カルベジロール投与により長期の腎機能改善効果が有意差をもって確認された。この腎保護効果は、ラジカルスカベンジャーとしての特性によるものと考えられた。

以上の腎虚血再灌流障害に対するカルベジロールの抗酸化作用についての結果は、医学博士の学位に値すると考える。