

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

市川 大介

主論文の題目  
および  
掲載・審査委員名

題 目 Renal Liver-Type Fatty Acid Binding Protein Attenuates Angiotensin II-Induced Renal Injury  
(腎臓内の肝型脂肪酸結合蛋白はアンジオテンシン II による腎障害を緩和する)

掲載誌 Hypertension, 2012;60:973-980

主査 松本 直樹  
副査 鈴木 登  
副査 力石 辰也

[論文の要旨・価値]

申請者らのグループが継続研究中の肝型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)は腎保護的蛋白と知られているが、詳細は明らかではない。本研究では、元来マウスに発現していない L-FABP を染色体遺伝子導入したマウス(Tg)により、アンジオテンシン II (A-II) による腎障害に対する L-FABP の役割を明らかにしようとしたものである。Tg マウスに A-II 高用量と食塩を投与して腎障害モデルとしたが、同時に発生する高血圧による影響などを否定できる研究などを併用して、A-II の直接作用としての尿細管機能への影響を評価できるように工夫したものである。Tg マウスと対照である C57/BL6 系統の野性型マウスに対して A-II を 5  $\mu$ g/kg/min 持続投与・5%食塩食にて 14 日間、および 28 日間の飼育を行い、血圧測定、各種の腎組織検査、遺伝子解析等を行った。結果、A-II 投与により収縮期血圧上昇、尿アルブミン排泄増加、糸球体障害は両群で同程度に認められたが、尿 NAG は Tg 群で有意に低値であった。また A-II で増加する MCP-1 遺伝子、蛋白発現、コラーゲンタイプ I, III 遺伝子発現（線維化指標）、および組織検査での尿細管障害所見は、Tg 群で有意に抑制された。AZAN 染色による間質線維化、F4/80 染色によるマクロファージ浸潤についても同様の結果であった。L-FABP とアクアポリン 1 の二重染色では 14 日目より皮質と髄質のアクアポリン陽性領域に L-FABP 染色性が増加し、HEL 蛋白は 14 日目での増加が Tg 群で抑制された。これらの結果から、早期の酸化ストレスマーカーである HEL 蛋白が抑制されていることから、申請者らは A-II による直接障害作用としての尿細管障害を、抗酸化作用によって L-FABP が抑制することを示したものである。研究ではさらに 28 日目までの飼育で障害がさらに進行し、L-FABP の保護が機能しなくなる事も示しており、優れた研究である。よって学位に値すると判断した。

[審査概要]

審査は平成 26 年 1 月 8 日に主査・副査 2 名および数名の陪席者のもとで行われた。PC による約 20 分間の口頭発表と、引き続き約 40 分間の質疑応答では、研究背景として重要な事項の確認、実際に自ら行っている実験の手技に関連する事項、実験データの解釈とそこから考えられる臨床的意義に至るまで多岐・詳細にわたったが、申請者はいずれの質問にも的確に回答した。語学力については当該論文の引用文献の抄録を和訳させ、十分な語学力を有すると評価した。以上より、申請者は研究能力・発表能力・語学力・態度・人格のいずれも非常に優れており学位授与に値すると判断された。

## (最終) 試験結果の要旨

[研究能力・学識等]

### 1) 専門的知識

質疑応答を通じて、腎機能、腎障害、腎臓病および腎臓病の評価方法としての検査および治療方法など、当該論文と申請者が専門とする分野についての知識は十分であると考えられた。

### 2) 研究能力

所属する研究グループの現在までの研究経過とそれらの内容を良く理解し、そこに立脚した当該研究を自ら行う事によって、大学院生として充実した研究生生活を送った結果、十分な研究能力を獲得した事が判断できた。今後もこの能力をもって研究生生活を継続することが期待できる。

### 3) 発表能力

今回使用したプレゼンテーション材料の作成はできる限り、自らの力で行ったとのことであったが、判りやすい図表を駆使した理路整然としたもので、大変に判りやすいものであった。水準は極めて高く、一部に英文綴り間違いはあったものの、構成も背景から研究内容の詳細まで判りやすく理解できる構成となっていた。説明の仕方は、人柄があらわれた優しいものでありながら語り口は明瞭であり、発表能力は大変に優れていると思われた。

### 4) 研究意欲

指導を受けた先輩研究者への尊敬を忘れず、その大きさ故に良い研究が出来ている事も理解出来ているが、それに負けずに自らが研究に貢献してゆける自信も有する事が感じ取れた。今後も後進の指導も含めて、研究を継続する意思を示しており、今後のさらなる活躍が期待できると思われた。

### 5) 態度・人柄

穏やかで落ち着いた対応は、自信に裏付けられているだけでなく、優れた人柄ゆえに見られるものと思われた。態度・人柄ともに優れていると考えられた。