

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

久道 三佳子

主論文の題目
および
掲載誌・審査委員

題目 Increase in urinary markers during the acute phase reflects the degree of chronic tubulointerstitial injury after ischemia-reperfusion renal injury (AKI 急性期尿中バイオマーカーは虚血還流後慢性期の尿細管間質障害の程度を反映する)

掲載誌 BiOMARKERS 2016 (in press)

主査 熊井 俊夫

副査 遊道 和雄

副査 佐々木 秀郎

[論文の要旨・価値] 急性腎障害 (AKI) は尿細管間質障害を起し慢性腎臓病 (CKD) の新規発症・増悪に関連することが報告されている。このため AKI 急性期に CKD 発症と予後を予測するバイオマーカーの発見は重要である。尿 liver type fatty acid binding protein (L-FABP) は尿細管障害マーカーである。本研究では AKI 急性期モデルを用い L-FABP をはじめとする様々な尿バイオマーカーが慢性期の尿細管間質化の程度を反映するかを検討した。ヒト L-FABP を遺伝子導入した (Tg) マウスを使用した。虚血再灌流モデル (I/R) は虚血時間を 20 分 (I/R20 分群)、30 分 (I/R30 分群) と変えて AKI 重症度の異なる群を作成し、I/R1 日後と 40 日後に屠殺した。本研究は本学実験動物委員会の承認を得て行った。I/R1 日後に尿中 L-FABP、尿中アルブミン (Alb)、尿中 neutrophil gelatinase-associated lipocaltin (NGAL)、尿中 kidney injury molecule-1 (Kim-1) は I/R 前より I/R1 日後で有意増加し、その値は I/R30 分群 が I/R20 分群より有意増加していた。組織 PAS 染色などにより I/R30 分群 が I/R20 分群より急性期尿細管間質障害が強いことを確認した。I/R40 日後では AKI 重症度の強いほど腎線維化や尿細管間質線維化が強くと見られた。また AKI 急性期の I/R1 日後の尿中 L-FABP、尿中 Alb、尿中 NGAL、尿中 Kim-1 の値は、AKI 慢性期の I/R40 日後の尿細管間質線維化の程度と有意に相関した。これらの結果、急性期の尿中 L-FABP、尿中 Alb、尿中 NGAL、尿中 Kim-1 などはその後の慢性期尿細管間質線維化への進展を予測するバイオマーカーである可能性を示したすぐれた研究である。

[審査概要] 審査は主査、副査および 3 名の陪席のもと行われた。PC によるプレゼンテーションの後、質疑応答が行われた。審査のなかでは 1. この 4 つのバイオマーカーを選択した理由、2. L-FABP が腎臓障害の何を反映しているのか、3. AKI の障害の程度を分けるのに虚血 20 分間、30 分間を選んだ理由、4. 免疫染色での定量化の方法など多岐にわたる質問が出され、申請書は的確に回答した。

最終試験結果の要旨

[研究能力・専門的学識・外国語 (英語) 試験等の評価] パワーポイントを用い大変わかりやすく練られた構成の発表であった。申請者は本研究に関する幅広い知識を有しており、専門的知識を有すると判断した。質疑応答も専門領域だけでなく周辺領域についても的確に回答し十分な発表能力があると判断した。研究発表、質疑応答を通じて真摯な態度に終始し、誠実で礼儀正しく、学位授与に値する人物であると判断した。英語は申請者が引用文献に用いた文献についてその場で箇所を指定し、訳してもらうことで評価し十分な語学力を有すると判断した。