

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

渡邊 詩香

主論文の題目
および
掲載誌・審査委員名

題 目 Urinary Level of Liver-Type Fatty Acid Binding Protein Reflects the Degree of Tubulointerstitial Damage in Polycystic Kidney Disease (多発性嚢胞腎において尿中肝臓型脂肪酸結合蛋白は尿細管間質障害の程度を反映する)

掲載誌 Kidney and Blood Pressure Research 2018; 43: 1716-1729

主査 鈴木 真奈絵

副査 川畑 仁人

副査 有戸 光美

[論文の要旨・価値] 多発性嚢胞腎(PKD)は遺伝性腎疾患で最も高頻度な進行性疾患である。診断・重症度評価の為 CT や MRI で腎体積(total kidney volume, TKV)が測定されるが、高額な費用や施設の限定の為簡便かつ安価に PKD の進行を評価出来るマーカーが必要とされている。PKD の進行は尿細管間質の炎症の程度と強く相関する為、本論文では尿細管障害マーカーである尿中肝臓型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)の PKD 進行評価における有用性を検討した。PKD を自然発症する PCK/Cr1jCr1-Pkhd1^{PCK}/Cr1 (PCK) ラット(n=34)と SD ラット(対照、n=34)を用い、動物実験委員会の承認を得て研究を施行した(1610006号、他)。8、16、20、24 週に腎組織を評価した結果、PCK ラットでは全て腎嚢胞が形成されており、SD ラットに比較し尿細管上皮細胞の増殖や間質の炎症を、週齢が進むにつれ強く認めた。尿中 L-FABP を ELISA で測定したところ PCK ラットでは週齢と共に上昇し、12、16、20、24 週で同週齢の SD ラットより全て高値を示した(p<0.05)。PCK ラットの尿中 L-FABP は、組織染色で評価した PCNA(尿細管上皮細胞増殖の指標、Rs=0.67)、CD68(間質の炎症、Rs=0.74)、 α SMA・I 型コラーゲン(間質の線維化、Rs=0.77、Rs=0.76)と相関した(全て p<0.0005)。また、16 週の尿中 L-FABP と剖検で評価した 20 週の TKV の間に相関を認めた(Rs=0.709、p=0.015)。既に有用性が報告されている尿中アルブミン(A1b)を ELISA で測定したところ、PCK ラットで週齢と共に上昇し、8、12、16、20、24 週で同週齢の SD ラットより全て高値を示した(p<0.05)。尿中 A1b は PCNA(Rs=0.75)、CD68(Rs=0.72)、 α SMA(Rs=0.86)、I 型コラーゲン(Rs=0.77)と相関を示した(全て p<0.0001)。しかし、尿中 A1b とその後の TKV との相関は認めなかった。本論文は、尿中 L-FABP が PKD 進行の予測に有用である可能性を示した価値の高い研究である。

[審査概要] 主査・副査と約 10 名の陪席者の下で行われ、約 20 分の発表後、約 30 分質疑応答を行った。発表は背景や周辺知識も含め分かりやすくまとめられていた。質疑応答では、1.成人型 PKD を対象としているが、幼児型 PKD の遺伝子変異を示すモデルを選んだ理由、2.尿中 L-FABP 以外の尿細管障害マーカーの検討の有無、3.血清マーカーの有用性、4.各週齢で検討した個体数など、多岐に亘る質問がされたが、申請者は全ての質問にほぼ的確に回答した。

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] 申請者は本研究内容及び周辺知識を十分に理解しており、研究意欲が高く専門的学識を有していると判断した。礼儀正しく誠実であり、発表及び全ての質問に真摯に対応した。英文読解力は参考論文の一部和訳により評価し、優れた結果であった。