

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

田邊 淳

主論文の題目

および

掲載・審査委員

題 目 The Possibility of Urinary Liver-Type-Fatty Acid Binding Protein as a Biomarker of Renal Hypoxia in Spontaneously Diabetic Torii Fatty Rats.

（腎低酸素バイオマーカーとしての尿中L型脂肪酸結合タンパクの可能性 — 自然発症肥満2型糖尿病モデルラットにおける検討）

掲載誌 Kidney and Blood Pressure Research 2019; 44: 1476-1492

主査 井上 莊一郎

副査 佐々木 秀郎

副査 小幡 由美

[論文の要旨・価値] 糖尿病性慢性腎臓病 (diabetic kidney disease: DKD) は公衆衛生上の大きな課題で、その進行を早期に判別できるモニタリングマーカーが望まれる。尿細管間質障害は DKD と密接に関係し、腎の低酸素がその進行因子である。尿中L型脂肪酸結合タンパク (L-type fatty acid-binding protein: L-FABP) は、腎尿細管間質障害の重症度を正確に反映しうるバイオマーカーであり、尿中L-FABP 増加がDKD 進行の独立した危険因子であることや、腎移植時の腎内微小循環に関連することが知られている。そこで申請者らは、L-FABP はDKD における腎の低酸素状態を反映する、という仮説を、肥満、高脂血症、高血圧を伴うヒト2型糖尿病を模した spontaneously diabetic torii fatty rat (SDT fatty rat) とコントロールである Sprague-Dawley rats で比較検討した。本学動物実験委員会の承認後 (第1712008号)、申請者らはこの2種のrat (雄、n=各6) を8週齢から飼育、観察し、24週齢で採尿、採血、腎内血流量測定、腎摘出を行い、尿中のアルブミン、L-FABP、クレアチニン、血清中のクレアチニン、総コレステロール濃度測定のほか、低酸素の程度や腎の組織学的変化などを評価した。その結果、SDT fatty rat では肥満、高脂血症、高血圧、高血糖がみられ、24週齢時のクレアチニン補正後の尿中L-FABP と尿中アルブミンは有意に高値であり、腎組織像では有意な糸球体硬化、間質の炎症と線維化がみられた。低酸素の指標である低酸素誘導因子-1 α (Hypoxia Inducible Factor (HIF)-1 α) 遺伝子・タンパク発現の程度はSDT fatty rat で有意に高く、近赤外光による拡散相関分光法で測定された腎内の微小血管血流指数 (blood flow index: BFI) は、SDT fatty rat で有意に低値であった。尿中L-FABP はHIF-1 α タンパク発現と有意な正の相関を示し ($\rho=0.683$, $p<0.05$)、腎BFI と有意な負の相関を示した ($\rho=-0.550$, $p<0.05$)。腎HIF-1 α タンパク発現は、腎間質組織障害と有意な正の相関を示し、腎BFI は腎間質組織障害と有意な負の相関を示した。ヒトの2型糖尿病に似た病像となるSDT fatty rat で得られたこれらの結果は、尿中L-FABP がDKD における腎組織の低酸素状態を反映するマーカーとなりうることを示唆している。これは新たな知見であり、臨床において定期的なL-FABP 測定がDKD への進展を監視する方法となりうることを示しているだけでなく、本モデルに様々な介入を施し、L-FABP を測定することで、DKD 発症・進展の予防法を探索できる可能性を示した点で、非常に有益な研究といえる。

[審査概要] 主査1名、副査2名と数名の陪席者が出席し、約20分間の口頭発表後、約40分間の質疑応答、英語試験で審査を実施した。質疑応答では、本研究の仮説、SDT fatty ratを用いた理由、実験期間や低酸素の評価の妥当性、今後の展望について多岐にわたる質問があった。英語は引用文献の一部を和訳することで評価した。

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] 発表は判りやすく、質疑応答の回答は的確であり、申請者が本研究領域に関する広い専門知識を有していると判断できた。英語の評価ではやや時間はかかったものの回答は的確であった。審査を通じて、申請者の態度は真摯で礼儀正しいものであった。以上から、申請者は学位授与に値すると判断した。