

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 長屋 啓

論 文 題 目

CD147/basigin reflects renal dysfunction in patients with acute kidney injury

(CD147/basigin は急性期における腎機能障害を反映する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委 員

高橋 雅英



名古屋大学教授

委 員

長谷川 好規



名古屋大学教授

委 員

藤 百万



名古屋大学教授

指導教授

松尾 清一



## 論文審査の結果の要旨

急性腎障害 (AKI) は重症患者に高率に合併し、死亡率も高値であるため、早期診断・治療介入が極めて重要とされる。しかしながら、臨床で汎用されている血清クレアチニン値 (Cr) は AKI の認識に 2 から 3 病日を要するため、AKI の早期診断マーカーの開発は急務である。中でも、同患者の多くに認められる急性尿細管・間質障害は、虚血やその後誘導される免疫反応の活性化などの複雑な相互反応により引き起こされ、病理組織学的に急性尿細管壊死 (ATN) を呈する。この一連の過程には、好中球・マクロファージなどの炎症系細胞による組織浸潤・増殖が密接に関与している。

CD147/basigin はイムノグロブリン・スーパーファミリーに属する膜糖蛋白質で、血球系細胞・上皮系細胞および血管内皮細胞など広く分布している。腎臓において、虚血再灌流モデルを作製した CD147 欠損マウスは炎症細胞の走化が抑制される事により尿細管・間質障害が軽減されると報告されている。しかしながら、虚血を伴う AKI における CD147 の臨床有用性については未だ検証されていない。本研究では CD147 が AKI における有益なバイオマーカーになり得るか、ATN や腹部大動脈瘤 (AAA) オペ症例を用い血清 Cr や尿中 L 型脂肪酸結合蛋白値 (L-FABP) といった既存のマーカーと比較検討した。

本研究の新知見と意義は、要約すると以下の通りである。

- (1) 病理対照患者群において、CD147 は近位尿細管と遠位尿細管の基底膜側、細胞間接着部位に強く発現を示した。一方、ATN 患者群では、尿細管障害を認める部位において CD147 発現は著明に低下していた。加えて、同部位の周辺は CD147 を発現している炎症系細胞の著明な浸潤を呈し、これらは免疫染色にてマクロファージやリンパ球であった。
- (2) ATN 群では血漿・尿中 CD147 値はそれぞれ病理学的対照群や健康群に比して 3~4 倍程度有意な上昇を示し、古典的腎機能マーカーである血清 Cr 値や尿中 L-FABP と有意な相関を示した。血漿 CD147 値は、炎症系細胞から膜型マトリックスメタロプロテアーゼにより shedding されたものを反映していると考えられる。一方で、尿中 CD147 は、CD147 を豊富に含む尿細管細胞が傷害され、脱落した事に起因する可能性が強い。
- (3) AAA 症例で経時的变化を追うと、AKI 群は術後 1 日目に CD147、尿中 L-FABP ともに有意に上昇し、Cr より早期であった。ミッドカインは術後 6 時間の段階でピークを迎え、臨床的に偽陰性が高くなるという懸念が生じた。

CD147 は血漿、尿中ともに血清 Cr 値と有意な相関を呈し、虚血による腎障害を反映し得る事が示され、AKI の早期診断能においても、尿中 L-FABP と同様な結果が得られた。本研究は、虚血による AKI の有益なバイオマーカーの開発のために重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	長屋 啓
試験担当者	主査	高橋 雅策	長谷川 好規	後藤 百石
	指導教員	松尾 浩一		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 急性尿細管壊死におけるCD147の発現について
2. 血中・尿中CD147の由来について
3. 尿中L型脂肪酸結合蛋白質との比較やミッドカインとの相違について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腎臓内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上合格と判断した。