

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	乙	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 吉岡 知輝

論 文 題 目


CD147/Basigin Deficiency Prevents the Development of Podocyte Injury through FAK Signaling

(CD147/ベイシジンの欠損によってFAKシグナルを介したポドサイト障害の進展が抑制される)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

豊岡 伸哉 

名古屋大学教授

委員

清井 仁 


名古屋大学教授

委員

岡島 徹也 

名古屋大学教授

指導教授

丸山 彰一 

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、尿蛋白発症進展における Bsg の役割について検証が行われた。まず In situ hybridization 法によって正常ポドサイトにおける Bsg mRNA の存在を初めて確認し、尿蛋白を来す糸球体疾患では Bsg の発現が増強していた。尿蛋白発症動物モデルでは、野生型マウスは Bsg 欠損マウスに比して、有意な尿蛋白量の増加とポドサイト障害、足突起の癒合を認めた。そしてポドサイト細胞株を用いた実験において、siRNA により Bsg の発現を抑制した細胞で、TGF- β による細胞表面上の β_1 integrin の発現が有意に低下し、FAK シグナルの活性は抑えられていた。結果障害によって誘導された Bsg が、 β_1 integrin-FAK 系を介して、ポドサイトの形態変化や運動能亢進を引き起こして尿蛋白を発症し、また糸球体内恒常性破綻に関与する機構を明らかにした。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. アドリアマイシンは、投与後すぐに血漿から消失して、ほとんど代謝を受けず、緩徐に尿と胆汁から排泄される。心臓や肝臓、小腸にも蓄積するが、主には腎臓に蓄積する。初めに現れる病変は腎障害であり、1 週間程でポドサイト障害・蛋白尿を呈する。ネフローゼを来す用量で 2 週間の観察期間では、他の臓器病変はみられないという報告もある。長期で腎病変を観察することも可能なモデルだが、今回できる限り他の臓器などへの影響を除外するために、短い 2 週間の観察期間とした。
2. Bsg は、腎臓で濾過される分子量で、尿中 Bsg は血漿中の Bsg が濾過されたものと尿細管細胞から逸脱したものが考えられる。血漿 Bsg は腎クリアランスの低下によって上昇している可能性も考えられたが、eGFR との相関は認めず、尿蛋白を来す病態によって上昇していることが考えられる。
3. Bsg のシグナル伝達が可溶性 Bsg を介してもおこなわれ得ることは、これまでに報告をされている。可溶性 Bsg がポドサイトに直接作用して尿蛋白を来している可能性が考えられたが、ヒトポドサイト細胞株を使用した実験では、ヒトリコンビナント Bsg を投与することによってシグナルが入ることは確認できなかった。
4. Bsg が β_1 integrin と interaction することはこれまで明らかにされていて、例えば癌細胞では、細胞表面上の Bsg の発現増加によって integrin シグナルの賦活化を誘導し癌細胞の浸潤・転移を促進したり、また Bsg をノックダウンすることによって integrin の分布が変化したりすることが確認をされている。integrin-FAK のシグナル伝達経路はアクチン骨格の再構成による細胞形態変化や運動能の亢進に関わるとされていて、ポドサイトにおける同シグナル経路と尿蛋白増悪との関係性について幾つかの先行研究で報告をされている。

本研究は、尿蛋白発症機序の解明について、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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第	号	氏 名	吉岡 知輝
試験担当者	主査	豊岡 伸哉	副査 ₁	清 井 仁
	副査 ₂	岡島 徹也	指導教授	丸山 彰一
(試験の結果の要旨)				
<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. アドリアマイシン腎症モデル（評価期間や使用の妥当性）について 2. 血漿・尿中Bsg上昇の機序について 3. 血漿Bsg（可溶性Bsg）の病態関与について 4. Bsgのシグナル伝達、integrin-FAK経路について <p>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。</p>				

学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第	号	氏 名	吉岡 知輝
試験担当者	主査	豊岡 伸成	副査 ₁	清井 仁
	副査 ₂	岡島 徹也	指導教授	丸山 彰一
<p>(学力審査の結果の要旨)</p> <p>名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。</p>				