

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 増 田 智 広

論 文 題 目


Growth factor midkine promotes NFAT-regulated T cell activation and  
T<sub>H</sub>1 cell differentiation in lupus nephritis

(成長因子ミッドカインはループス腎炎においてNFATを介したT細胞の活性化とヘルパーT細胞1型への分化を促進する)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

長谷川好規 

名古屋大学教授

委員

後藤百石 


名古屋大学教授

委員

若井建志 

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





ミッドカイン (MK : gene name, *Mdk*) は炎症進展の分野で多彩な生理活性を示すヘパリン結合性成長因子であり、腎でも尿細管細胞に正常時より発現を認める。今回はプリスタン (TMPD) 誘導性ループス腎炎 (LN) モデルマウスにおける MK の病態への関与を検討した。病理学的解析より野生型マウス (*Mdk*<sup>+/+</sup>) で MK 欠損型マウス (*Mdk*<sup>-/-</sup>) より強い腎障害を認めた。また、腎臓・脾臓において *Mdk*<sup>+/+</sup> でヘルパーT 細胞1型 (T<sub>H</sub>1) の浸潤・分化をより強く認めた。そこで、各々のマウスよりヘルパーT 細胞を分離し検討を重ねた結果、MK はヘルパーT 細胞において核内 NFAT1 の転写活性および IL-12/STAT4 経路の活性化を介して T 細胞の活性化および T<sub>H</sub>1 細胞分化・増殖を促し、ループス腎炎増悪に寄与する可能性があることがわかった。

本研究に対し、以下の点を議論した

1. *Mdk*<sup>+/+</sup> に TMPD を投与することにより腎臓と脾臓における MK タンパクの発現は増強した。また、MRL/lpr マウスの腎臓と脾臓においても TMPD 投与時と同様に対照群と比して MK タンパクの発現は増強していた。
2. 腎生検によりループス腎炎と診断された患者の生検時の血清と尿中の MK タンパクを定量した。対照は健康なボランティアの検体とした。血清中の MK 濃度は両群に有意差は認めなかったが、尿中の MK 濃度はループス腎炎患者群の方が有意に高値であり、全身性エリテマトーデスの活動性の指標である SLEDAI score との間に有意な正の相関を認めた。
3. 本研究より MK はヘルパーT 細胞において核内 NFAT1 の転写活性を促進することがわかった。この経路は T 細胞の活性化に促進する主要な経路の一つであり、NFAT1 はカルシニューリン (Cn) によりその転写活性が制御されている。Cn 阻害薬はループス腎炎の治療薬として主要な位置付けを占めているが、高血圧症や腎機能障害の惹起など副作用も数多く報告されている。他方、MK の働きを阻害する事で高血圧を是正する事や腎尿細管間質での炎症細胞浸潤を抑制するという既出報告がある。そのため、MK の働きを阻害する事ができれば、Cn 阻害薬と比してより副作用の少ないループス腎炎の治療薬となりうる可能性があると考えられた。

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	増田 智広
試験担当者	主査	長川好規  後藤百石  若井達志 		
	指導教授	丸山新一 		
(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"> <li>1. 他のモデルマウスでのループス腎炎におけるミッドカインの動態について</li> <li>2. 全身性エリテマトーデス患者におけるミッドカインの動態について</li> <li>3. この病態における創薬としてのミッドカインの可能性について</li> </ol> <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>				