

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 林 宏 樹

論 文 題 目

Efficacy of urinary midkine as a biomarker in patients with acute kidney injury

(尿中 midkine の急性腎障害バイオマーカーとしての有用性)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

押 田 芳 治 

名古屋大学教授

委員

後 藤 百 石 

名古屋大学教授

委員

松 田 直 之 

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、尿中の midkine (MK) が、急性腎障害 (AKI) 診断の指標となりうるか、 β -D-N アセチルグルコサミニダーゼ (NAG)、インターロイキン (IL) -18、好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン (NGAL) といった既知のバイオマーカーと比較検討した。主に腎生検実施症例を対象とした AKI 鑑別診断能を評価する横断研究では、ROC 曲線解析により尿中 MK が最も高い AUC を示した。その中でも特に AKI の成因として最も重要な急性尿細管壊死 (ATN) の鑑別診断能に優れていた。腹部大動脈瘤手術症例を対象として AKI 早期診断能を評価する前向き観察研究では、血清クレアチニン (Cr) 上昇に先行して、尿中のどのマーカーよりも早く MK が上昇した。この結果、尿中 MK は AKI の診断マーカーとして有用である可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。





1. AKI で最も障害を受ける部位は近位尿細管である。腎虚血再灌流モデルマウスやヒト虚血性 AKI 標本での検討から、尿中で検出される MK の腎実質における局在が近位尿細管上皮細胞であることを示した。
2. MK は腎生検実施症例を中心とした横断研究によって、高い AKI 診断能を有するのみならず、AKI を来たす疾患として最も重要な ATN 鑑別診断の感度・特異度が、既知の NAG、IL-18、NGAL より優れていることを示した。
3. 大動脈遮断時の虚血による ATP 産生低下、活性酸素種産生等により、近位尿細管上皮から速やかに MK が遊離すると想定される。発現が亢進した MK はマクロファージや好中球の移動を直接的に促進させ、MCP-1 や MIP-2 といったケモカインの発現により間接的にも炎症細胞の移動を促し、その後の腎傷害進展に寄与すると考えられる。
4. MK と比較を行った他の代表的な近位尿細管障害マーカーは、尿中に逸脱した酵素活性を評価する NAG、近位尿細管から尿中へ誘導される炎症性サイトカインである IL-18、メガリンによって近位尿細管に再吸収・代謝される低分子蛋白である NGAL であるが、その分子特性の違いにより大動脈瘤術後 AKI で異なるパターンの推移を示したと想定される。

本研究は、AKI に対する早期介入を目指す上で、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	林宏樹
試験担当者	主査	指導教授	 後藤百石  丸山彰一	 松田直之 
<p>(試験の結果の要旨)</p> <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. 尿中で検出されるmidkineの腎実質における局在について 2. AKIで尿中midkine濃度が上昇するメカニズムについて 3. 糸球体濾過量低下を考慮した尿中Cr補正midkine濃度について 4. 他の尿中バイオマーカーとの上昇パターンの相違について <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>				

別紙3

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	林宏樹
学 力 審 査 担 当 者	主 査	押日 晋治	後藤 百石	松田 直之
	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>				