

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 田中 まりえ

論 文 題 目 C-type lectin Mincle mediates cell death-triggered
inflammation in acute kidney injury

(C型レクチン Mincle は急性腎障害において細胞死が惹起する炎症を
遷延させる)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

有馬 寛 

名古屋大学教授

委員

勝野 雅央 


名古屋大学教授

委員

近藤 豊 

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

macrophage-inducible C-type lectin (Mincle) は結核菌や真菌を認識して感染防御に働く一方、死細胞を認識して非感染性炎症を惹起することが明らかになってきた。本研究では虚血再灌流障害による急性腎障害 (AKI) モデルを用いて、非感染性の炎症における Mincle の意義を検討した。腎虚血再灌流障害後、急性期には Mincle 欠損マウスと野生型マウスに障害の差は認められないが、修復期および慢性期では野生型マウスに比較して Mincle 欠損マウスで障害が軽減することを見出した。次に、壊死尿細管に由来する内因性 Mincle リガンドを探索したところ、 β -glucosylceramide と cholesterol の共存が Mincle 活性化に必須であることを見出した。また、Mincle を活性化すると、炎症性サイトカインの発現が誘導され、死細胞の貪食能が抑制された。即ち、Mincle が活性化すると、尿細管細胞死の増悪と死細胞クリアランスの低下が引き起こされ、炎症が遷延化し、AKI が慢性化する病態メカニズムの一端となることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. Mincle は、病原体特有の構造を認識するパターン認識受容体として認知されており、代表的なものでは、結核菌の糖脂質構造を認識して、肉芽腫を形成する防御反応を誘導する機能で知られている。したがって Mincle は生体にとって感染防御に必要な分子であり、感染性疾患モデルにおいて Mincle 欠損マウスでの生存率が低下することも報告されている。このため Mincle 自体を抗体などでブロックすることは生体に不利な状態を生み出す可能性がある。内因性リガンドの同定や Mincle への結合、特異的なシグナル伝達などを明らかにすることが必要である。





2. 今までの内因性リガンドの報告に関しては、培養細胞から抽出された核蛋白の報告が中心であった。特に疾患モデルの臓器から、新たなリガンドを探索した報告は、今回が初めてとなる。今回腎臓でのリガンドの局在についても壊死尿細管の位置と一致することを報告したが、他臓器におけるこのリガンドの存在や、局在について検討する必要がある。

3. 本研究の前段階において、肥満を誘導したマウスで Mincle が脂肪組織に発現し、慢性炎症を増悪させて炎症や線維化をもたらすことが明らかとなっている。この研究ではヒト脂肪組織での Mincle 発現や、その発現量が BMI と関連することを示している。一方腎臓では今後 *in situ hybridization* などで、その存在、局在を明らかにする必要がある。また、尿中や血中のリガンドの存在を確かめることによって将来的なバイオマーカーの可能性も検討される。

本研究は、急性腎不全の慢性化における新たな病態メカニズムを明らかにする上で、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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	田中 まりえ
試験担当者	主査 有馬 寛  副査、 勝野 雅央  副査、 近藤 豊  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. Mincleの生理的機能について2. Mincleリガンドの臓器特異性について3. ヒトでのデータや今後の臨床応用の可能性について <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>				