

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 上 條 敦 子

慢性糸球体疾患の進行には、糸球体病変よりも間質尿細管障害が注目されている。尿蛋白が、間質尿細管障害の原因因子であり、また悪化因子であることが知られているが、その詳細な機序は知られていない。

本研究は、「間質尿細管障害の進行には尿蛋白だけでなく尿蛋白と結合した脂肪酸が重要である」という仮説を *in vivo* の系で証明するために、蛋白負荷モデルを作成し、1. の結果を得ている。さらにヒトの近位尿細管に発現し、細胞内の脂肪酸代謝に関与する肝臓型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP) に注目し、腎疾患の病態における L-FABP の動態を明らかにするために L-FABP 染色体遺伝子導入マウスを使用し、蛋白負荷モデルを作成し、2. の結果を得ている。これらの基礎的実験結果をもとに、慢性糸球体疾患における尿中 L-FABP の臨床的意義について検討し、3. の結果を得ている。

1. 「間質尿細管障害の進行には尿蛋白だけでなく尿蛋白と結合した脂肪酸が重要である」という仮説を証明するために、脂肪酸を含む通常のウシ血清アルブミン(r-BSA)と脱脂した純粋なウシ血清アルブミン(d-BSA)をそれぞれマウスの腹腔内に連日投与した結果、r-BSA 群では、d-BSA 群に比べ有意に強い間質尿細管障害を認め、また尿マウスアルブミンの排泄量も有意に高かった。尿蛋白による間質尿細管障害の進行には、尿蛋白そのものよりは、尿蛋白と結合した脂肪酸が重要であることが示された。

2. L-FABP 染色体遺伝子導入(Tg)マウスを使用し、研究1と同様の蛋白負荷モデルを作成した。その結果、Tg マウスでも wild マウス同様 r-BSA 群では、d-BSA 群に比べ、有意に間質尿細管障害の進行を認めた。また、このような状況では、r-BSA 群では、d-BSA 群より有意にヒト L-FABP の遺伝子発現が近位尿細管で亢進し、尿中へのヒト L-FABP の排泄が増加した。近位尿細管に脂肪酸が過剰に負荷されると、細胞内の脂肪酸代謝に関与するヒト L-FABP の発現が亢進し、尿中への排泄が増加する可能性が示された。

3. 慢性糸球体疾患患者を対象に尿中 L-FABP の臨床的意義を検討した。その結果、尿中 L-FABP は、腎疾患の進行を反映する臨床マーカーとなることが明らかにされた。また尿中 L-FABP は、尿蛋白と相関が高く、腎組織にて間質尿細管障害のある患者では有意に高値を示した。尿蛋白が、近位尿細管のストレスとなり近位尿細管から L-FABP の排泄を促し、このような状況では、間質尿細管障害が進行すると考えられる。尿中 L-FABP は、近位尿細管にかかる蛋白尿などのさまざまなストレスの程度を反映し、腎疾患の進行の予測因子となりうると思われる。

以上、基礎的実験により *in vivo* の系ではじめて、間質尿細管障害の進行に尿蛋白そのものよりも尿蛋白と結合した脂肪酸が重要であることを明らかにし、さらにヒト近位尿細管に発現している L-FABP は、脂肪酸が過剰に負荷される状況では、発現が増強し尿中への排泄が増加する可能性を示した。この基礎的実験をもとにした臨床検討では、尿中 L-FABP は、近位尿細管にかかるストレスの程度を反映し、腎疾患の進行を予測する優れた臨床マーカーであることが明らかにされ、尿中 L-FABP は、従来のマーカーにない腎疾患のモニタリングに有効なまったく新しいマーカーとなりうることが示された。本論文は、Originality が高く、さらに基礎実験は臨床に反映され非常に意義のあるものと考えられる。またこの臨床マーカーは、今後の臨床応用に高く期待がもてることから、学位の授与に値するものと考えられる。