

学 位 論 文 審 査 の 概 要

博士の専攻分野の名称	博士	(医 学)	氏 名	伊東 広臨
	主査	教 授	野々村 克 也	
審査担当者	副査	教 授	久 下 裕 司	
	副査	教 授	岩 永 敏 彦	
	副査	教 授	筒 井 裕 之	
	副査	教 授	有 賀 正	

学 位 論 文 題 名

Protective effects of erythropoietin and its nonhematopoietic derivatives
on mouse cyclosporine nephropathy
(エリスロポエチンおよびエリスロポエチン非造血性誘導体の
マウスシクロスポリン腎症における保護作用)

申請者は、マウスモデルを用いて慢性シクロスポリン (CsA) 腎症に対するエリスロポエチン (Epo) 及びその非造血性誘導体である 2 種の製剤 [asialo Epo (AEpo)、carbamylated Epo (CEpo)] の保護効果について検討した。以上の Epo 製剤の投与により CsA 投与による腎機能障害、特徴的な病理学的傷害 (striped fibrosis, tubular atrophy) は有意に軽減された。AEpo、CEpo 投与では、Epo 大量投与に伴い懸念される過剰な造血が認められず組織保護を目的とした使用における非造血性 Epo 製剤のメリットが示された。さらに Epo 製剤の CsA 腎症保護に関するメカニズムが検討された。Epo 製剤による NOS 発現様式正常化、オステオポンチン、CD44 発現抑制、尿細管上皮のアポトーシス抑制作用が示された。

審査に際し、副査の久下裕司教授よりアポトーシス検討 における TUNEL アッセイと Caspase-3 発現の解離、副査の岩永敏彦教授より eNOS 発現の定量性、内因性 Epo 発現に関する質問があった。また副査の筒井裕之教授から、eNOS 発現の腎における局在性、レニンアンギオテンシン系評価に関する質問がなされた。副査の有賀正教授からは、CsA と Epo の相互作用の可能性、ヒト Epo 製剤に対するマウスの感受性に関する質問がなされた。最後に主査の野々村克也教授より、本動物モデルの妥当性、非造血性 Epo 製剤の臨床応用に関する質問がなされた。各々の質問に対し、申請者から適切な返答が得られた。

本研究は非造血性 Epo 製剤が、Epo 大量投与による過剰な造血等の副作用なしに、慢性 CsA 腎症を抑制し得る事を示した点で高く評価され、また本腎症の予防・治療法

確立や将来的な非造血性 Epo 製剤の臨床応用につながる可能性を示すものと考えられた。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。