

## 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	堀田 記世彦
審査担当者	主査	教授	上出 利光
	副査	教授	笠原 正典
	副査	教授	小池 隆夫
	副査	教授	野々村 克也
	副査	准教授	篠原 信雄

## 学位論文題名

Direct targeting of fibroblast growth factor-inducible 14 protein protects against renal ischemia reperfusion injury

(Fibroblast growth factor-inducible 14 特異的阻害は腎虚血再灌流障害を軽減する)

申請者は TNF superfamily に属する II 型の膜蛋白である TWEAK とその受容体である Fn14 における腎虚血再灌流障害(IRI)への関与について検討した。*in vitro*, *in vivo* 腎虚血再灌流モデルにおいて、虚血刺激により、尿細管細胞の TWEAK の発現は変化しないのに対し、Fn14 の発現は著明に増加することが示された。更に Fn14 阻害により、IRI は軽減されることを明らかにした。また、臨床検体においても虚血再灌流後に Fn14 の発現が増加することを明らかにした。

審査に際し、笠原教授より IRI における TWEAK と Fn14 の関係について質問があった。この 2 分子は共発現しておらず、また TWEAK 阻害では Fn14 阻害よりも効果が乏しいことより、他の ligand が存在する可能性があるかと回答した。小池教授から TWEAK/Fn14 の免疫細胞への関与について質問があった。本実験では腎に浸潤する免疫細胞に発現は認めず、IRI においては TWEAK/Fn14 の免疫細胞への関与は少ないと回答した。篠原准教授からは IRI に関する他の報告と Fn14 の関係について質問があった。免疫細胞に関連した報告が多いのに対し、Fn14 は尿細管細胞に関連した経路で作用点が全く異なる経路であると回答した。上出教授は抗 Fn14 抗体の Fn14 阻害のメカニズムの検討をすべきであると指摘した。最後に野々村教授より慢性拒絶への関与についても今後検討すべきとの指摘があった。

この論文は、Fn14 の IRI への関与について明らかにした初めての論文であり、さらに臨床検体においてもその関与を証明した点で高く評価され、今後の IRI の新規治療戦略の 1 つになることが期待される。

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。