

(様式 17)

## 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 山本 準也

主査 教授 篠原 信雄  
審査担当者 副査 教授 渡邊 雅彦  
副査 教授 水上 尚典  
副査 教授 野口 昌幸

### 学 位 論 文 題 名

分岐鎖アミノ酸および蛋白質負荷が

常染色体優性多発性嚢胞腎の嚢胞形成に与える影響の解析

(Studies on effects of branched-chain amino acids and dietary protein loading on cyst development of autosomal dominant polycystic kidney disease)

本論文では常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) における分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 投与および蛋白質含有量調整食を投与の影響を検討したもので、二章で構成される。第一章では ADPKD モデルマウスに対して BCAA を投与することで、腎および肝の嚢胞増大、mTOR および ERK/MAPK 経路の活性化が認められた。*Pkd1* 欠失マウス尿細管細胞に対するロイシン負荷にて細胞増殖促進、mTOR および ERK/MAPK 経路の活性化が認められた。第二章では ADPKD モデルマウスに対する高蛋白質食投与は腎および肝の嚢胞増大、組織線維化進行を惹起したが、低蛋白質食投与は嚢胞増大抑制、組織線維化抑制効果は示さなかった。

審査では、副査の渡邊教授より①薬剤誘導型コンディショナルノックアウトマウスの本実験における使用の妥当性、②尿細管細胞に負荷したロイシン濃度とマウス血液ロイシン濃度との乖離についての見解、副査の水上教授より③ヒト ADPKD における蛋白質制限食の現在の位置づけの確認および蛋白質負荷と嚢胞増大の関連をみた既報の有無、副査の野口教授より④ADPKD における絨毛から ERK/MAPK 経路等に至るまでのシグナル経路について、⑤mTOR 阻害薬の ADPKD における有効性に関する既報の確認、主査の篠原教授より⑥将来的なヒトおよびマウスにおける BCAA 制限食施行の可能性等について、質問があったが、申請者はこれらの質問に対して、自らの研究成果と文献的知識に基づいて概ね適切な回答を行った。

この論文は ADPKD における BCAA 摂取および蛋白質過剰摂取の有害性を示唆しており、ADPKD 患者における望ましい栄養摂取のあり方の提言につながると期待される。

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。