

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1835 号

AIM/CD5L Regulates the Phlogogenicity in IgA Nephropathy

(AIM/CD5L は IgA 腎症の起炎性を制御する)

高畑 暁子 (たかはた あきこ)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、IgA 腎症の沈着後のクリアランスや腎障害の進展における AIM の役割、さらに糖鎖異常 IgA と AIM との関連性などを初めて明らかにした臨床的に異議のある論文である。

IgA 腎症モデルマウス (gddY) 由来の IgA および AIM^{-/-}マウスを用いて、糸球体 IgA 沈着後のクリアランスに AIM が深く関与していることを明らかにした。また、AIM^{-/-} gddY マウスの自然経過を WT gddY と比較することにより、糸球体 IgM および IgG の沈着に AIM が関与しており、これが炎症進展につながる重要な鍵であることを見出した。さらに、AIM^{-/-} gddY マウスに rAIM を投与することで AIM^{-/-}gddY で欠如していた糸球体 IgG・IgM および尿蛋白が再現され、腎炎が再構築されたことを確認している。これらの結果から、糸球体 IgA 沈着と AIM の量的バランスがマクロファージによる消去能と炎症進展を規定することが考えられ、IgA 腎症の病気を考慮した上で AIM は有効な治療戦略になる可能性がある。

IgA 腎症は世界で最も頻度の高い原発性糸球体腎炎であり、本治療を基により低侵襲的かつ進行予防可能な治療法確立につながれば、大幅な医療費削減につながるため、その臨床的意義は極めて高いと考える。また、本研究は AIM の発見者である東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター分子病態医科学部門 宮崎教授らと共同研究を行っており、AIM の厳密な解析や AIM KO マウスを用いた評価を行っている。糖鎖異常 IgA の解析および測定は高度な技術と経験が必要で通常は困難な場合が多いが、申請者の研究室では技術的背景を有しており、AIM との関連について緻密な研究を行うことができた。

よって、本論文は博士 (医学) の単位を授与するに値するものと判断した。