

乙 第 号

浅井 修 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	乙第	号	氏名	浅井 修
論文審査担当者	委員長		教授	高澤 伸
	副委員長		教授	藤村 吉博
	委員		教授	小西 登
	委員		教授	吉栖 正典
	委員		教授	斎藤 能彦
	(指導教員)			

主論文

Decreased renal α -Klotho expression in early diabetic nephropathy in humans and mice and its possible role in urinary calcium excretion

早期糖尿病性腎症での腎臓における α -Klotho 発現の低下とその尿中カルシウム排泄に対する役割についての検討

Osamu Asai, Kimihiko Nakatani, Tomohiro Tanaka, Hirokazu Sakan,
Akihiro Imura, Shuhei Yoshimoto, Ken-ichi Samejima, Yukinari
Yamaguchi, Masaru Matsui, Yasuhiro Akai, Noboru Konishi, Masayuki
Iwano, Yoichi Nabeshima, Yoshihiko Saito

Kidney International 第81巻 第6号 539-547頁

2012年3月発行

論文審査の要旨

糖尿病性腎症 (DN) では早期から高カルシウム尿症がしばしば認められるが、そのメカニズムは明らかにされていない。本研究は DN での高カルシウム尿症の発症機構を α -Klotho 発現低下の観点から患者データ、動物モデル、*in vitro* 実験を通じて世界に先駆けて明らかにした。

具体的には、①DN 患者は IgA 腎症患者、無症候性蛋白尿・血尿患者に比べて尿中 Ca^{2+} 排泄量が多く、腎生検サンプルの α -Klotho 発現は mRNA、蛋白レベルともに低下していた。②さらに尿中 Ca^{2+} 排泄量は α -Klotho 発現量と負の相関を示した。③ストレプトゾトシン (STZ) 投与による糖尿病モデルで、野生型マウスでは糖尿病発症早期から腎臓での α -Klotho 発現量の低下と尿中 Ca^{2+} 排泄量の増加が認められた。④また、 α -Klotho 遺伝子ヘテロ欠損マウスでは、STZ 投与による α -Klotho 発現量の更なる低下の前から尿中 Ca^{2+} 排泄量の増加が認められた。⑤遠位尿細管での Ca^{2+} 再吸収に関与する一過性受容器電位バニロイド 5 チャンネル (TRPV5) を発現させた HEK293 細胞に α -Klotho 遺伝子を導入すると、 α -Klotho 発現量に依存して TRPV5 が活性化し、 Ca^{2+} 取り込みが増加した。

以上の結果から、DN では早期から腎臓での α -Klotho 発現が低下し、その結果 TRPV5 の活性低下を介して尿中 Ca^{2+} 排泄が増加することが示唆された。

参 考 論 文

1. Elevated levels of fractalkine expression and accumulation of CD16+ monocytes in glomeruli of active lupus nephritis

Shuhei Yoshimoto, Kimihiko Nakatani, Masayuki Iwano, Osamu Asai,
Ken-ichi Samejima, Hirokazu Sakan, Miho Terada, Koji Harada, Yasuhiro
Akai, Hideo Shiiki, Masato Nose, Yoshihiko Saito

American Journal of Kidney Diseases 50:47-58, 2007

2. Fractalkine expression and CD16+ monocyte accumulation in glomerular lesions: association with their severity and diversity in lupus models

Kimihiko Nakatani, Shuhei Yoshimoto, Masayuki Iwano, Osamu Asai,
Ken-ichi Samejima, Hirokazu Sakan, Miho Terada, Hitoshi Hasegawa,
Masato Nose, Yoshihiko Saito

American Journal of Physiology Renal Physiology 299:F207-F216, 2010

3. Clinical significance of fibroblast-specific protein-1 expression on podocytes in patients with focal segmental glomerulosclerosis

Ken-ichi Samejima, Kimihiko Nakatani, Daisuke Suzuki, Osamu Asai,
Hirokazu Sakan, Shuhei Yoshimoto, Yukinari Yamaguchi, Masaru Matsui,
Yasuhiro Akai, Masao Toyoda, Masayuki Iwano, Yoshihiko Saito

Nephron Clinical Practice 120:c1-c7, 2012

4. C型肝炎ウイルス関連混合型クリオグロブリン血症にMPO-ANCA陽性顕微鏡的多発血管炎を合併した1例

浅井 修、中谷公彦、吉本宗平、赤井靖宏、西野俊彦、岩野正之、椎木英夫、斎藤能彦

日本腎臓学会誌 48: 377-384, 2006

5. MPO-ANCA 関連血管炎と全身性強皮症 半月体形成性糸球体腎炎、多発単神経炎を合併した全身性強皮症の2例の検討と文献的考察

牧之段恵里、小林信彦、星野さち子、泉 敦子、横井祥子、山本純照、浅田秀夫、浅井 修、中谷公彦、熊本牧子、須崎康恵、濱田 薫、宮川幸子

日本皮膚科学会雑誌 161: 51-60, 2006

6. 腎細胞癌により2次性膜性腎症を発症したと思われるネフローゼ症候群の1例

吉本宗平、中谷公彦、浅井 修、赤井靖宏、西野俊彦、岩野正之、斎藤能彦、椎木英夫、多武保光宏、藤本清秀、平尾佳彦

奈良医学雑誌 56: 261-266, 2005

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに腎臓病態学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 24 年 5 月 8 日

学位審査委員長

分子医化学

教授 高澤 伸

学位審査副委員長

血液・血流機能再建医学

教授 藤村 吉博

学位審査委員

病態機能病理学

教授 小西 登

学位審査委員

情報伝達薬理学

教授 吉栖 正典

学位審査委員（指導教員）

循環器・腎臓病態制御医学

教授 斎藤 能彦