

## 論文審査の結果の要旨

氏名：北 井 真 貴

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：自己免疫性慢性糸球体腎炎に対する Spleen tyrosine kinase 阻害薬の効果

審査委員：（主 査） 教授 久 代 登志男

（副 査） 教授 平 山 篤 志 教授 塩 野 元 美

教授 長 尾 建

自己免疫性の慢性糸球体腎炎の治療は、ステロイド療法が第一選択となっているが、副作用と治療抵抗性症例の存在が課題となっている。慢性関節リウマチなどでは、免疫グロブリン受容体遺伝子を標的とする治療が臨床応用されており、自己免疫性腎炎においても有効な可能性があるが、十分な知見はない。

本論文は、自然発症型全身性エリトマトーデスマデルマウスである NZB×NZWF1 マウスを用いて、spleen tyrosine kinase (Syk) 阻害薬である R406 による腎障害進展抑制作用を検討したものである。16 週令 NZB×NZWF1 マウスに R406、5mg/kg 20 週間経口投与した群では、vehicle 投与群に比べて尿蛋白発現の遅延、腎組織の光顕による糸球体硬化、メサンギウムの増殖、間質への好酸球浸潤抑制、および免疫染色により糸球体バリア機能維持に関与しているネフリンの染色性増加とメサンギウム領域の IgG と C3 沈着抑制を認めた。また、腎組織におけるサイトカイン (MCP-1、Endothelin-1) および自己免疫性腎炎の発症に関連すると考えられている p-38MAP kinase のリン酸化抑制を認めた。以上より、R406 による Syk 阻害は、Fc 受容体のシグナル伝達を抑制し自己免疫性腎炎の進展抑制効果をもたらすと考えられた。

本研究は、Fc $\gamma$  受容体 $\gamma$  鎖 (FcR $\gamma$ ) を標的にした自己免疫性腎炎の治療法の開発に役立つ可能性を示唆している

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成26年2月19日