

## 論文審査の結果の要旨

氏名：丸 山 高 史

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Systematic implantation of dedifferentiated fat cells ameliorated monoclonal antibody 1-22-3-induced glomerulonephritis by immunosuppression with increases in TNF-stimulated gene 6

（脱分化脂肪細胞の全身への移植が TSG-6 を増加させて単クローン抗体 1-22-3 誘発腎炎を改善した）

審査委員：（主 査） 教授 武 井 正 美  
（副 査） 教授 相 澤 信 教授 橋 本 修  
教授 高 橋 悟

先端的医療で行われている間葉系幹細胞移植の代わりに脱分化脂肪細胞（DFAT：dedifferentiated fat cell）を用い、ラット腎炎モデルの治療効果と機序を検討した研究である。DFAT 移植治療効果をラットのメサンギウム細胞に対する単クローン性抗体[Thy1.1(1-22-3)]を投与した腎炎モデルと薬剤（アドリアマイシン）誘因性腎炎モデルの異なる機序のモデルに対し検討した。その結果、抗 Thy1.1(1-22-3)抗体誘因性腎炎モデルのみその効果を確認し、腎組織への浸潤細胞は免疫担当細胞が主体であり、DFAT 移植が CD4T 細胞以外の浸潤を有為に抑制し、糸球体、腎間質の組織障害を改善することを示した。さらには経尾静脈全身 DFAT 移植が経腎動脈局所移植よりその治療効果が勝り、肺に DFAT が多く移行し、糸球体への移行はなかった。その事は、何らかの因子産生を介して遠隔的に DFAT 治療の効果を左右している可能性を示唆するものであった。実際に TNF-stimulated gene (TSG6) の発現を siRNA (small interfering RNA) でノックダウンした DFAT を尾静脈から移植したところ、腎炎発症を抑制することができなかった。in vitro での隔離培養実験でもメサンギウム細胞への直接接触ではなく液性因子により病態を修飾している可能性が示され、その液性因子が TSG6 の可能性が高い事を明らかにした。以上、腎炎への新たな治療手法を開発し、その治療機序まで解析した論文である。

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 27 年 1 月 1 日