





## 審査結果報告書

平成 27 年 2 月 12 日

主査 氏名 岩渕和也 

副査 氏名 阪上清行 

副査 氏名 坂本尚登 

副査 氏名 高橋正身 

1. 申請者氏名 : DM11009 翁 千香子

2. 論文テーマ :

A new mouse experimental model of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) produced by the administration of polyclonal anti-mouse nephrin antibody.

(抗マウスネフリンポリクローナル抗体投与による新たな巣状糸球体硬化症マウス実験モデルの確立)

3. 論文審査結果 :

ネフリン分子は腎糸球体上皮細胞足突起間のスリット膜に存在する。ネフリンに対する抗体を、家兎 (Rbt) にネフリン全長 cDNA 被覆金コロイド粒子を遺伝子銃で射入することにより誘導した。新規ネフローゼ症候群マウスモデルを樹立する目的で、抗ネフリン抗体を含有すると考えられる IgG 画分を C57BL/6 (B6) マウスに静注し、臨床経過・腎病理組織の解析を行った。対照群としてプラスミドのみ、Ig ドメインのみ、フィブロネクチンドメイン以下 C 末端までの cDNA 断片を用い同様に IgG を調整した。その結果、B6 に全長 cDNA を用いて誘導・精製した IgG を投与した群のみに腎糸球体基底膜に Rbt 抗体の顆粒状沈着を生じ、投与量依存的に蛋白尿が誘導された。4mg 抗体投与群で 7 日以降全例に巣状糸球体硬化症 (FSGS) を呈する新しいモデルが樹立できた。この発表に対して、副査の高橋教授より、FSGS の誘導は IgG 投与量・種間差のいずれにより依存するか、ネフリンのクラスタリングは投与量依存的か、高コレステロール血症の誘導機序、阪上教授より、遺伝子免疫法でネフリンに対して抗体が産生されていることの証明、全長 cDNA 以外のコンストラクトが発現し、抗体が誘導された上で疾患の誘導が不可能であったのか否か、Rbt 単クローン抗体使用について、坂本教授より、podocyte 障害は一過性か、構造障害と機能障害のいずれが FSGS 誘導の基盤か、免疫電顕での抗原局在の精査、主査の岩渕教授より、トランスフェクタントを用いた誘導抗体の特異性確認の可否、などに関する質問がなされ、申請者はいずれの質問にも概ね適切な回答を行った。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院医療系研究科博士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。