

氏名	堀元直哉
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第4880号
学位授与の日付	平成25年12月31日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Mizoribine inhibits the proliferation of renal stem / progenitor cells by G1/S arrest during renal regeneration (ミゾリビンは腎臓再生の過程において腎臓幹/前駆細胞をG1/S期に休止させることによりその増殖を抑制する)
--------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

論文審査委員	教授 伊藤 浩 教授 成瀬 恵治 准教授 渡邊 豊彦
--------	----------------------------

#### 学位論文内容の要旨

腎臓病治療において免疫抑制剤が使用されているが、免疫抑制剤による腎臓幹/前駆細胞への直接的な影響については明らかになっていない。我々は正常ラット腎臓細胞、尿管芽細胞、ラット腎臓幹/前駆細胞を用いて、Mizoribine (MZR), cyclophosphamide (CPA), cyclosporine (CyA) を培地に添加し、細胞増殖への影響を評価した。また、ラット腎虚血再還流 (I/R) モデルを用いてこれらの免疫抑制剤による腎臓再生過程への影響を検討した。細胞増殖能への影響の検討では、三種類の細胞全てにおいて MZR による細胞増殖の抑制効果を認めた。I/R モデルにおいては、MZR は腎尿管障害を増強させる事を確認した。また、M 期細胞と、Nestin 陽性細胞の有意な減少を認めた。これらの結果から、MZR は腎臓幹/前駆細胞の細胞周期を休止させ、その増殖を抑制する事が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

IgA 腎症を始めとする慢性糸球体腎炎の治療にはステロイドとともに免疫抑制剤が使用されることが多い。しかしながら、虚血などの腎障害を受けた場合に、このような免疫抑制剤が、その回復過程にどのような影響を及ぼすか明らかにされていない。本研究は免疫抑制剤のなかでもミゾリビンの腎臓の構成細胞の増殖に及ぼす影響、そして虚血・再灌流後の再生過程に及ぼす影響を検討したものである。ミゾリビン投与で腎臓を構成する細胞の増殖抑制が濃度依存性に認められ、それは G1/S 期での休止によることが明らかとなった。さらに虚血・再灌流腎モデルではミゾリビンが腎臓再生に悪影響を及ぼす可能性があることが明らかとなった。これらは価値のある重要な知見である。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。