

氏名	山成 俊夫
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 5784 号
学位授与の日付	平成30年6月30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	Urine Trefoil Factors as Prognostic Biomarkers in Chronic Kidney Disease (慢性腎臓病の予後予測バイオマーカーとしての尿中Trefoil Factor)
論文審査委員	教授 那須保友 教授 西堀正洋 准教授 渡邊豊彦

学位論文内容の要旨

Trefoil factor family (TFF) は消化管粘膜の恒常性維持や傷害修復の役割を果たしている。また、ヒトの腎尿細管上皮細胞にも発現しており、慢性腎臓病 (CKD) 患者では血清・尿中 TFF 濃度が上昇することが報告されている。我々は、尿中 TFF (uTFF) の CKD 予後予測に対する有用性を検討するため、当院外来 CKD 患者 216 例 (平均年齢 53.7 歳、男性 52.3%、慢性糸球体腎炎 56.9%) の随時尿中 TFF を ELISA 法により測定し、各種パラメーターとの関連を解析した。その結果、TFF1、TFF3 は腎機能低下に伴い尿への排泄が増加し、ROC 解析では CKD stage 3b 以上の進行と関連した。さらに、uTFF3 は尿中アルブミン、 α 1-MG (α 1-microglobulin)、 β 2-MG (β 2-microglobulin)、NAG (N-acetyl- β -D-glucosaminidase) と比較して ROC 曲線下面積 (AUC) が最大となった。また、多変量解析では TFF3 のみが CKD 進行の予測因子となった。Kaplan-Meier 分析では、uTFF1、uTFF3 単独あるいは顕性アルブミン尿と併用することで、腎予後を有意に予測した。これらより、uTFF1、uTFF3 が CKD 患者の腎機能予後の予測に有用であることが示唆された。

論文審査結果の要旨

慢性腎臓病 (CKD) 患者の末期腎不全 (ESRD) への進行や死亡の独立した予後予測因子、ならびに腎障害のリスクを正確に予測することが可能なバイオマーカー研究の進展が期待されている。

本研究はヒト腎尿細管や集合管に豊富に発現している Trefoil factor family (TFF) に注目し尿中 TFF と CKD 進行との関連性を解析し検討した。CKD 患者において尿中 TFF3 が既存の尿細管障害マーカーと相関しており、多変量解析においては尿中 TFF3 が有意な腎機能予後の予測因子となることが示された。

委員からは、尿中の TFF3 の由来についての詳細な解析の必要性、今回の解析では症例数の少ない糖尿病性腎症患者に対する解析の必要性が指摘された。本研究者は具体的な文献的考察から予測される結果と本研究との関連性を説明した。

本研究は、いまだ一定の見解が得られていない TFF ファミリーと CKD 進行の関連性を明らかにした価値ある業績と認める。

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。