




## 学位論文審査の結果の要旨

令和 4 年 1 月 31 日

審査委員	主査	白神 豪太郎		
	副主査	北本 文也		
	副主査	黒田 泰弘		
願出者	専攻	医学	部門	
	学籍番号	18D706	氏名	大西 啓右
論文題目	Galectin-9 deficiency exacerbates lipopolysaccharide-induced hypothermia and kidney injury			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格	<input type="radio"/> 不合格	(該当するものを○で囲むこと。)	
<p>[ 要 旨 ]</p> <p>ガレクチン-9 (Gal-9) は炎症や臓器障害を軽減する多機能性レクチンである。本研究では、野生型(WT) およびGal-9ノックアウト (KO) マウスを用いて、リポ多糖 (LPS) 投与による敗血症性急性腎障害(AKI)モデルを作成し、Gal-9が敗血症性AKIにおいて保護的役割をしているかどうかを検討した。WTマウスでは、LPS (O-55:B5, 5mg/kg) 投与後4時間で、血漿Gal-9値、腎臓と脾臓のGal-9 mRNA値が上昇した。KOマウスでは血漿Gal-9は検出されなかった。WTおよびKOマウスとも、LPS投与後1時間で血漿TNF<math>\alpha</math>値が上昇、6時間後で血管透過性が亢進したが、これらにWTおよびKOマウス間で差はなかった。LPS投与後4時間後で尿量およびクレアチニンクリアランス (CCr) に両者で差はなかったが、輸液 (LPS投与後4および18時間後に50mL/kg皮下投与) により、LPS投与後24時間でWTマウスでは尿量およびCCrが改善したのに対し、KOマウスでは輸液による改善効果はなかった。輸液の有無にかかわらず、KOマウスではWTマウスよりもLPS投与後24時間でのNGAL mRNA値が高かった。両者とも、LPS投与後6時間以降、体温が低下したが、WTマウスに比べKOマウスではより体温が低下し、KOマウスでは24時間後も体温低下が持続した。環境温度を24から30℃に設定すると、LPS投与後のKOマウスの体温低下が改善し、尿量の輸液反応性が改善した。体温と腎血流量の間には正の相関関係が存在した。以上より、マウスでGal-9を欠損させると、LPSにより引き起こされる低体温とAKIをより悪化させ、輸液による腎機能改善効果を低下させること、低体温が輸液反応性低下に関連することが示された。</p>				

本研究に関する学位論文審査委員会は令和4年1月31日に行われた。

本研究は、敗血症性AKIにおけるGal-9の保護的役割の可能性を指摘したものであり、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果はGal-9の生理的意義や将来の敗血症性AKI治療への意義があり、学術的価値が高い。委員会の合議により、本論文は博士（医学）の学位論文に十分値するものと判定した。

審査においては、

- Gal-9について：Gal-9の免疫系に対する作用は、免疫抑制か、免疫賦活か？ その他の生理作用は？ 過去にGal-9の体温調節への影響の報告があるのか？ Gal-9はどこで産生されるのか？ 血中Gal-9はどこ由来なのか？ Gal-9は体温調節部位で産生されるのか？ 体温調節部位で産生されたGal-9が体温調節に働くのか、それとも他の部位で産生されたGal-9が働くのか？ Gal-9と体温産生あるいは体温喪失との関係は？
- Gal-9 KOマウスについて：これまでにGal-9 KOマウスを用いた他の研究があるのか？
- LPSについて：なぜ、多種類あるLPSの中でこのタイプのLPSを選択したのか？ 用量設定はどのようにして決めたのか？ この用量は致死的であるのか？
- 腎機能評価について：その他の評価方法は？
- TNF $\alpha$ 測定について：血中では変化しているが腎臓内ではどうなのか？ WTとKOマウスで血漿TNF $\alpha$ 濃度が変わらないのは何故なのか？
- Gal-9測定：なぜこの採血時間なのか？ 血中Gal-9濃度の経時推移は？
- 加温について：加温によりWTでは尿量が減るのではないか？ 両者を加温の有無で比較すべきでは？ マウスは加温により蒸泄が増えないのか？ なぜ30℃に設定したのか、他の温度ではどうなのか？
- Gal-9によるレスキューについて：KOマウスにGal-9を投与することでレスキューできるのか？ WTへの投与はどうなのか？
- マウスの実験について：採血はどのように行うのか？ 腹水はどのように採取するのか？
- 今後の展望：腎保護効果にはGal-9と体温維持のどちらがより重要なのか？ Gal-9の腎保護効果と体温維持効果を分離できるのか？ Gal-9 KOマウスを用いた今後の研究は？

など様々の質疑応答が行われた。申請者はいずれにも適切に回答した。本審査委員会は全審査員一致して、申請者は博士（医学）の学位授与に値する十分な見識と能力を有すると判断した。

掲載誌名	Clinical and Experimental Nephrology 第 巻, 第 号		
(公表予定) 掲載年月	2021年10月	出版社(等)名	Springer Nature (日本腎臓学会)

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。