

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	平 本 和 音
論文審査担当者 主 査 内科学 金 子 祐 子				
先端医科学（がん免疫） 籠 谷 勇 紀 微生物学・免疫学 石 垣 和 慶				
内科学 林 香				
学力確認担当者：			審査委員長：籠谷 勇紀	
			試問日：2025年 2月10日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Urinary Biomarkers Associated With Pathogenic Pathways Reflecting Histologic Findings in Lupus Nephritis (ループス腎炎における組織所見を反映する病態に関連する尿バイオマーカーの研究)				
本研究ではループス腎炎患者において尿プロテオミクス解析と詳細な腎組織評価を行い、尿中calgranulin Bが管内細胞増多および細胞性半月体、尿中MCP-1が間質炎症細胞浸潤、尿中IGFBP-5が間質線維化の重症度と有無をそれぞれ予測可能であることを明らかにした。 審査ではまず、ループス腎炎に特異的なタンパクの検出はできない点が問われた。今後の解析でより多くのコントロールを置くことでループス腎炎に特異的なタンパクを抽出できる可能性はあると回答された。SOMA scanを用いた理由と特徴について問われた。当科では過去に複数の報告において同プラットフォームを用いた実績があったためであり、さらにSOMA scanは抗体を用いたタンパク同定手法と異なり一度に多くのタンパクの濃度を測定するのに効率化された手法であると回答された。見いだされた結果は、特定の治療薬の有効性の指標になるのか問われた。今回同定されたタンパクでは困難だが、今後T細胞やB細胞など特定の細胞に関連した尿タンパクが検出されれば治療薬の選定に繋がる可能性があると回答された。クラスター解析の性質上、最初に組織でクラスター解析を施行すると研究全体が不安定なものになり得るが、そうした理由について問われた。似た病態を示す組織所見をグループ化しpathway解析につなげることを目的としたが、指摘のように本解析の脆弱性という点に留意する必要があったと回答された。評価した20種類の組織所見はどう選定したか問われた。ループス腎炎の診断や重症度評価に必要な項目を全て含み、さらに他の腎炎において重要とされている組織所見も含むように選定したと回答された。同一タンパクにおいて血清と尿中濃度の関係は確認したか問われた。同定した3種のタンパクについては血清濃度と腎組織スコアとは相関しないことを確認していると回答された。単一タンパクのみではなく複数のタンパクを組みわせることでより精度の高い予測が可能ではないかと問われた。指摘の通りであり、今後の課題として検討したいと回答された。同一症例において、尿検査を行うタイミングによって尿中タンパク濃度が変動するのではと問われた。本研究では腎生検前かつ治療開始前という条件は統一しているが、日内変動などは考慮できていないと回答された。また、pathway解析を複数施行しているが、その科学的妥当性については懐疑的な側面もあることを理解した上で研究を行うべきと提言をいただいた。組織所見を切り口にして解析を始めるのではなく、症例ごとの1305種のタンパクの分散を解析しグループ分けし、臨床像や腎組織所見にどう関与しているか解析することでより臨床に即した研究となるのではと提言をいただいた。 以上、研究の切り口となる解析手法にはさらなる工夫の余地があるものの、本研究はループス腎炎において治療方針決定および腎予後に関連する主要な腎組織所見を反映する尿中バイオマーカーを同定した点で有意義な研究であると評価された。				