

## 様式6-A) A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

SUMAN SHRESTHA 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Circulating FABP4 is eliminated by the kidney via glomerular filtration followed by megalin-mediated reabsorption

(循環血液中のFABP4は、糸球体で濾過され、メガリンによる再吸収を介して腎臓より除去される)

雑誌名 Scientific Reports (2018; 8:16451)

著者名全員 Suman Shrestha, Hiroaki Sunaga, Hirofumi Hanaoka, Aiko Yamaguchi, Shoji Kuwahara, Yogi Umbarawan, Kiyomi Nakajima, Tetsuo Machida, Masami Murakami, Akihito Saito, Yoshito Tsushima, Masahiko Kurabayashi and Tatsuya Iso

## 論文の要旨及び判定理由

Fatty Acid Binding Protein 4 (FABP4) は FABP ファミリーに属するタンパクであり、脂肪細胞やマクロファージに高発現する。FABP4 は脂溶性リガンドに可逆的に結合し、細胞レベルで脂質の輸送・応答に関与している。血中の FABP4 レベルは主に、1) 脂肪細胞による合成、2) 脂肪分解を介した血中への分泌の増加、3) 腎臓を介した除去、の3つの因子により調整されているが、FABP4 除去のメカニズムについての詳細は検討されていない。そこで本研究では、腎臓による血中 FABP4 のクリアランスメカニズムの詳細を明らかにすることを目的として、血中 FABP4 が腎臓の糸球体により原尿中にろ過され、近位尿細管上皮細胞上に発現するメガリンを介して再吸収されること、正常な腎機能が血中 FABP4 クリアランスに重要であることを明らかにすることを計画した。

$^{125}\text{I}$ -FABP4 を健常マウスに尾静脈より投与し、体内分布を検討したところ、 $^{125}\text{I}$ -FABP4 は投与10分後には肝臓や心臓よりも腎臓において有意に高く集積し ( $p < 0.001$ )、その後腎臓における集積も急速に低下した。蛍光色素である Alexa Fluor 647 (AF647) で標識した FABP4 を健常マウス尾静脈より投与、10分後に腎臓を摘出し蛍光二重染色を行ったところ、AF647-FABP4 は、近位尿細管上皮細胞マーカーである LTL 染色陽性の細胞膜表面付近に強い集積を示し、またエンドサイトーシス小胞への集積も示唆された。続いて片腎または両腎を摘出したモデルマウスおよび疑似手術マウスの血清 FABP4 量を検討したところ、両腎摘出マウスにおいて、血中 FABP4 は手術6時間後に顕著に増加し、その後減少した。片腎摘出マウスにおいても手術6時間後に血清 FABP4 の上昇が認められたが、24時間後には正常値に戻った。またメガリンノックアウトマウスにおいて、尿中の FABP4 レベルが顕著に上昇し、血中 FABP4 レベルは対象マウスに比べて優位に減少した。また水晶振動子マイクロバランス (QCM) 装置を用いて FABP4 とメガリンの結合を検討したところ、FABP4 とメガリンの結合が確認された。

以上の結果より、血中 FABP4 は腎臓の糸球体から原尿中にろ過され、メガリンとの結合を介して近位尿細管上皮細胞で再吸収されることで血中より除去されることが示された。したがって、既存の報告と合わせると、血中の FABP4 レベルは、1) 脂肪細胞による FABP4 分泌速度と、2) 腎臓からの除去速度のバランスによって制御されると考えられる。

本研究は、腎臓による血中 FABP4 のクリアランスメカニズムの詳細を検討した初めての研究であり、血中 FABP4 が腎臓の糸球体ろ過後にメガリンを介して近位尿細管上皮細胞に再吸収されることを明らかにしたことから、博士 (医学) の学位に値するものと判定した。

（令和 1 年 7 月 23 日）

審査委員

主査

群馬大学教授（医学系研究科）  
腎臓・リウマチ内科学分野担任

廣村 桂樹 印

副査

群馬大学教授（生体調節研究所）  
応用生理学分野担任

鯉淵 典之 印

副査

群馬大学教授（医学系研究科）  
臨床薬理学分野担任

山本 康次郎 印

参考論文

なし