

## 論文審査の結果の要旨

天野博明氏（毛呂山キャンパス腎臓内科学）の学位審査委員会は、2021年12月20日（月）15:00 - 16:35 に、カタロスタワー、クロード・ベルナールホールにおいて、主査 片桐岳信（日高キャンパスゲノム基礎医学）、副査 前嶋明人（川越キャンパス腎臓内科学）、川上 理（川越キャンパス泌尿器科学）、森 隆（川越キャンパス研究部）の全員が出席のもと開催された。

まず始めに、全員で本学のディプロマ・ポリシーを確認した。続いて、提出された申請書類に基づき、天野氏の資格、および論文の倫理手続き等が学位審査の条件を満たすことを確認し、学位審査を開始した。天野氏の申請論文タイトルは、「Cellular communication network factor 2 (CCN2/CTGF) モジュール4は focal adhesion kinase (FAK) 経路の活性化を介して腎間質線維化を促進する (Thesis)」である。学位審査は、申請者である天野氏の口頭発表と、その後の主査と副査による質疑応答の形式で実施された。

腎間質線維化は、慢性腎臓病空末期腎不全に至るまでの共通の経路で、腎間質線維化の程度が腎予後と強く相関することが証明されている。本研究は、腎線維化に関与する CCN2/CTGF の機能を *in vivo* で抑制することで、末期腎不全への進展を予防しようとする試みである。CCN2/CTGF は4つのモジュール構造を有しており、その中で第4モジュール (M4) が線維化に寄与することが示唆されている。そこで申請者らは、CCN2/CTGF の M4 をコードする exon 5 を欠損 (Ex5-/-) させた遺伝子改変マウスを作製した。Ex5-/-マウスは、慢性腎不全の病態モデルにおいて、線維化領域面積と線維化関連遺伝子の発現が低下した。さらに Ex5-/-マウスでは、FAK のリン酸化が抑制されていることを見出した。そこで、CCN2/CTGF の M4 アミノ酸配列に基づき、デコイペプチド (DC) を合成した。DC は、ヒト尿細管上皮細胞株の培養系で、血清刺激による FAK のリン酸化を抑制し、慢性腎不全病態モデルマウスの腎線維化を抑制した。本研究は、CCN2/CTGF の腎線維化に関わる機能モジュールが M4 であり、そのシグナルに FAK が関与する可能性を示し、腎線維化の抑制に M4-FAK 経路が有効な治療ターゲットであることを示した。

質疑応答では、主に以下のような質問・コメントが合計 60 点挙げられた。

1. 本研究で用いた3つの異なる病態モデルは、片側尿細管結紮モデルに絞るのが良い。
2. 論文中の誤字、脱字を修正する必要がある。
4. 「緒言」には、論文の結果を理解するために必要な情報を明記する必要がある。
3. M4 由来ペプチドを作成した根拠や、各ペプチドの性状に関する追加説明が必要である。
5. 複数の図において、示す結果を整理した方が良いのではないか。
6. 「結論」は、研究結果によって裏打ちされた事実と、そこから類推される考察を明確に区別して記述する必要がある。

本論文が他に査読機会のない Thesis であることを鑑み、上記の質疑応答内容とコメントに沿っ

て論文の修正を求めた。

2022 年 2 月 15 日（火）：天野氏より修正版の論文が提出された。審査委員会の全員で内容を検討し、全て適切に修正されたことを確認した。

上記一連の学位審査により、天野博明氏の倫理観、専門性、独創性、科学的精度、論理展開、プレゼンテーションスキル、研究立案能力、情報発信能力、リーダーシップ、医療人としての人間性等は本学のディプロマ・ポリシーに合致し、学位授与に適格であると判断された（2022 年 2 月 15 日）。