



Dephosphorylated Ser985 of c-Met is associated with acquired resistance to rechallenge injury in rats that had recovered from uranyl acetate-induced subclinical renal damage

|       |                                                                                                                |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| メタデータ | 言語: Japanese<br>出版者: 浜松医科大学<br>公開日: 2018-09-14<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者: 藤倉, 知行<br>メールアドレス:<br>所属: |
| URL   | <a href="http://hdl.handle.net/10271/00003421">http://hdl.handle.net/10271/00003421</a>                        |

## 論文審査の結果の要旨

尿細管障害は腎不全のもっとも重要な側面で、その病態の解明は急性腎障害の治療や予防に大変重要である。申請者らのグループは尿細管に種々の障害を与える実験において、二回目の障害において抵抗性をしめす現象を観察してきた。本研究は酢酸ウラニウムによる尿細管障害の再投与に対する抵抗性の機構について *in vitro* で詳細に解析した研究である。酢酸ウラニウム尿細管障害再投与による抵抗性のモデルの回復期ラットから、尿細管を単離し初代培養し抵抗性、細胞増殖性、HGF 添加における下流蛋白質のシグナル解析、セリン 985 リン酸化蛋白質発現の検討、その局在の免疫組織学的検討を行った。

その結果、培養細胞が、障害部位に相当する近位尿細管と確認でき、HGF 添加時では、酢酸ウラニウムの再投与への抵抗性が低下、増殖能の増加、損傷治癒力の増加、細胞遊走能の増加をみとめた。この現象の基礎として、HGF による Met、AKT、ERK1/2 のリン酸化がみとめられた。一方、HGF/Met シグナルを陰性に制御するといわれるセリン 985 の発現低下が組織上でもみとめられた。

本研究論文は、放射線暴露、抗がん剤投与といった尿細管障害が臨床的に重要な問題になる状況下での、その軽減に対する戦略の基礎となる知見である。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 梶村 春彦

副査 大園 誠一郎 副査 馬場 聡