

論文審査の結果の要旨

氏名：大 月 正 理

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：コモンマーモセットにおける腎線維化モデルの確立とヒト $TGF\text{-}\beta 1$ に対する遺伝子制御化合物
ピロール・イミダゾールポリアミドの基礎的検討

審査委員：(主 査) 教授 中 山 智 祥
(副 査) 教授 石 原 寿 光 教授 松 本 太 郎
教授 塩 野 元 美

慢性腎臓病の主要病態である腎線維化には腎内レニン・アンジオテンシン系の活性化の関与が示唆されているが、レニン・アンジオテンシン系阻害薬を用いても十分な効果が得られない。本研究論文は腎線維化に対してピロール・イミダゾールポリアミド(PI ポリアミド)が治療薬と成り得るかを検討するため、霊長類であるコモンマーモセットに対してヒト $TGF\text{-}\beta 1$ 遺伝子上流領域をターゲットにした PI ポリアミドを静脈内投与し、腎線維化モデルへの治療効果を考察したものである。ヒトに対して PI ポリアミドを投与することは適わないためヒトに類似したゲノム DNA 塩基配列を有するコモンマーモセットを用い、血液・生化学、病理組織学、分子生物学といった多方面からの手法によって検討した。

シクロスポリン A 投与腎症と片側尿管結紮水腎症の 2 種類のモデルを作成し検討したところ、シクロスポリン A 投与による腎症発症に関しては個体差が大きく腎線維化モデルとして本研究に適していないことが示唆された。これに対して片側尿管結紮による水腎症作製では腎線維化の評価が可能であった。これらモデルの腎組織プレパラートを作成し顕微鏡にて客観的に観察することによる糸球体障害スコアおよび間質障害スコアを検討したところ、片側尿管結紮 5 週間後の水腎症で $TGF\text{-}\beta 1$ 遺伝子に対する PI ポリアミド投与群で間質障害スコアの有意な低下がみられ(P 値<0.05)組織障害の抑制が示された。

以上、本研究は今まで明らかにされなかった $TGF\text{-}\beta 1$ 遺伝子に対する PI ポリアミドの腎線維化に対する治療薬としての可能性を示すものであり、マウスやラットでの実験からよりヒトに近いマーモセットを用いることで臨床応用への道を切り開く貴重な研究であると考えられる。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成 30 年 2 月 28 日