

論文審査の結果の要旨

氏名：大 月 伯 恭

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：補体 C3 による高血圧病態形成および腎線維化における転写因子 TWIST1 の関与の解明

審査委員：(主 査) 教授 高 橋 悟
(副 査) 教授 森 岡 一 郎 教授 松 本 太 郎
教授 森 山 光 彦

本研究は、補体 C3 の高血圧病態形成ならびに腎線維化への関与過程で、転写因子 TWIST1 がどのように作用するかを初めて検討したものである。まず正常血圧 WKY ラットと SHR ラットのメサンギウム細胞での TWIST1 の発現を検討し、後者での発現亢進を確認した。次いでクロマチン免疫沈降法にて C3 プロモーター領域に対する TWIST1 の結合を確認した。また siRNA にて TWIST1 の発現を抑制することで、SHR での C3mRNA 発現が抑制され、TWIST1 強制発現にて WKY での C3mRNA 発現亢進を認めた。以上から、SHR ラットのメサンギウム細胞では TWIST1 が転写因子として、C3 プロモーター領域に結合することで C3 の発現が誘導されることが示唆された。

また、腎線維化への関与については、IFN- γ で刺激したマウス尿管上皮 (TCMK1) を用いて解析した。IFN- γ 刺激による TWIST1 と C3 の発現亢進を確認した。次いで TWIST1 が C3 プロモーター領域に結合するのを阻害する 2 つの PI ポリアミドを設計して、これらが TWIST1 により誘導される C3 の発現を阻害することを確認した。さらに尿管閉塞ならびに非閉塞モデルラットにおける TWIST1, C3, TGF- β , レニンの発現を解析し、前者でその亢進を認めた。また PI ポリアミドでこれらの発現がどのように変化するかを解析し、PI ポリアミド創薬の可能性を検討した。

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 31 年 2 月 27 日