

論文審査の結果の要旨

氏名：岡 村 真喜誉

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：糖尿病性腎症の進展に対する転写因子 USF1 PI ポリアミドの効果

審査委員：(主 査) 教授 奥 村 恭 男

(副 査) 教授 石 原 寿 光 教授 浅 井 聰

教授 中 山 智 祥

糖尿病性腎症は本邦の透析医療費 1 兆円の約 40%を占めている。本邦の医療経済を考えると、糖尿病性腎症の治療法の開発は臨床的な重要課題である。本論文は *in vitro* の実験を通して、糖尿病性腎症の進展に深く関与する Transforming growth factor- β 1(TGF- β 1)のプロモーターである upstream stimulatory factor 1 (USF1)の発現の検証ならびに USF1 結合領域に結合し TGF- β 1 遺伝子の発現を抑制する USF1 Pyrrole Imidazole (PI)ポリアミドの開発を行った。さらに *in vivo* の実験では、糖尿病性腎症のモデルラットを作成し、PI ポリアミドの抑制効果を検証している。

in vitro の実験では、高糖刺激により培養メサンギウム細胞の TGF- β 1 のプロモーター活性の増加と mRNA 発現亢進を認めた。4 種類の USF1 PI ポリアミドの抑制効果の検証では、TGF- β 1 遺伝子転写の抑制効果が確認された PI ポリアミド 3 は、高糖刺激による TGF- β 1 タンパク発現およびメサンギウム細胞の増殖能を有意に抑制した。さらに高糖刺激による USF1 の細胞内局在性も検証しており、USF1 の蛍光染色やタンパク量発現の結果から、USF1 は細胞質から核内へ移行し、TGF- β 1 の転写を促進させていることが示唆された。

In vivo の実験では、ストレプトゾトシン (Streptozotocin: STZ) 投与により糖尿病モデルラットを作成した。糖尿病ラットの尿中アルブミン排泄量は増加し、腎臓の肥大化がみられた。腎臓組織学的には、メサンギウム細胞増殖によるびまん性病変が目立ち、間質線維化や尿細管萎縮もみられた。糸球体障害指数 (Glomerular injury scores: GIS)・尿細管間質障害指数 (Tubular injury scores: TIS) においても有意な障害が認められた。また Western blot 法と免疫染色法で、腎組織内の TGF- β 1 発現が亢進していることが確認された。最後に、糖尿病モデルラットに対しての USF1 PI ポリアミド 3 の効果を検証した。USF1 PI ポリアミド 3 の腹腔内投与により 16 週後の尿中アルブミン排泄量は糖尿病ラットと比較して有意に低下した。びまん性病変や間質線維化も軽度であり、GIS、TIS による障害の程度も有意に低下していた。糖尿病ラットと比較して、免疫染色や Western blot 法においても腎組織内の TGF- β 1 発現の有意な低下が認められた。

本研究は糖尿病性腎症の発症機序の一部を解明し、さらに USF1 PI ポリアミド 3 の治療薬としての可能性を示唆した学術的に価値の高い論文と考えられる。したがって、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

令和 2 年 2 月 19 日