

論文審査の結果の要旨

氏名：馬 場 晴志郎

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：多発性嚢胞腎への遺伝子転写制御薬としての GSK3 β に対するピロール・イミダゾールポリミアミドの開発

審査委員：(主査) 教授 松 本 太 郎

(副査) 教授 根 東 義 明 教授 中 山 智 祥

教授 相 澤 信

常染色体優性多発性嚢胞腎(Autosomal dominant polycystic kidney disease: ADPKD)は、腎臓に形成された多数の嚢胞が進行性に増大することにより、高頻度に腎不全に陥る難治性の遺伝性腎疾患である。ADPKDの嚢胞形成機序として、バソプレシン受容体を介する腎臓内 cAMP の過剰産生が、重要な役割を果たしている。また ADPKD の腎組織では、セリン/スレオニンキナーゼである Glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) の発現増加が認められ、GSK3 β と cAMP との間には、転写因子 cAMP response element binding protein (CREB) を介してお互いの発現を高め合うフィードフォワードループが形成されることが明らかになっている。したがって GSK3 β の過剰発現を抑制してこのループを遮断することにより、ADPKD の進行を抑える効果が期待できる。

本論文は、GSK3 β の過剰発現を抑制するように設計した中分子ペプチド化合物ピロール・イミダゾール(PI)ポリアミドをマウス集合管細胞株である M1 細胞に作用させ、細胞増殖能や嚢胞形成に対する影響を評価した研究である。

マウス GSK3 β 遺伝子プロモーターCREB 結合部位に特異的に結合する PI ポリアミドを2種類分子設計し合成した結果、1種類の PI ポリアミドは、M1 細胞においてフォルスコリン刺激による GSK3 β mRNA 発現を有意に抑制した。また ADPKD の病態を模倣した PKD1 ノックダウン M1 細胞において、この PI ポリアミドは、フォルスコリン刺激による細胞増殖促進や嚢胞径拡大を有意に抑制した。以上の結果より、本研究で作成した GSK3 β に対する PI ポリアミドは、ADPKD に対する新規遺伝子治療薬としての可能性を持つことが示された。

本研究は、PI ポリアミドによる GSK3 β を標的とした ADPKD に対する新たな治療戦略の可能性を明らかにしたという点で、新規性の高い研究であると思われる。

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

令和 2 年 2 月 19 日