

## 論文の内容の要旨

氏名：秋 谷 友里恵

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：糖尿病性腎症へのヒト USF1 阻害ピロール・イミダゾール (PI) ポリアミドの開発

【目的】糖尿病は日本国においても最近罹患率が急激に伸びている生活習慣病である。糖尿病の 3 大合併症の一つとして糖尿病性腎症があり、わが国での透析療法の原因疾患の 1 位であり、治療法の確立が求められている。糖尿病性腎症では様々な代謝経路や転写因子が関与するが、その中でも **Transforming growth factor- $\beta$  1** (以下 TGF- $\beta$  1) は、糸球体硬化、腎間質線維化の中心的な役割を担っている。転写因子の一つである **Upstream Transcription Factor1** (以下 USF1) は高血糖状態で TGF- $\beta$  1 のプロモーター領域の **E-box** または **E-box** モチーフを認識・結合し、TGF- $\beta$  1 遺伝子転写を刺激することが知られており、また同時に **osteopontin** プロモーターにも結合し、メサンギウム細胞で収縮型から合成型への形質転換が起こり、メサンギウム増殖に関与することが知られている。そこで本研究では USF1 に着目し、ヒトの糖尿病性腎症の新規治療薬として、転写因子 USF1 がヒト TGF- $\beta$  1 遺伝子へ結合することを阻害する、中分子ペプチド化合物 **Pyrrole Imidazole (PI) ポリアミド** を創薬開発することを目的とした。

【方法】ヒト USF1 阻害 PI ポリアミドを 4 種類 (PI ポリアミド 1、2、3、4) 設計・合成した。培養ヒトメサンギウム細胞を用いて高糖刺激を行い、高糖刺激により上昇した TGF- $\beta$  1 mRNA・蛋白の発現、**osteopontin** mRNA 発現における PI ポリアミドによる抑制効果をリアルタイム PCR、Western blot 法で検証した。またヒト腎臓近位尿細管細胞を高糖刺激し上昇した TGF- $\beta$  1 mRNA 発現における PI ポリアミドの抑制効果、腎線維化に関与する上皮細胞間葉化現象 **epithelial-to-mesenchymal transition** (以下 EMT) に対する PI ポリアミドの抑制効果をリアルタイム PCR、Western blot 法、免疫蛍光染色で検証した。

【結果】ヒトメサンギウム細胞において、PI ポリアミド 1、2 では TGF- $\beta$  1 発現の抑制効果、PI ポリアミド 1 では **osteopontin** 発現抑制効果も認められた。ヒト腎臓近位尿細管細胞において、PI ポリアミド 1、2 は高糖刺激により上昇した TGF- $\beta$  1 mRNA 発現を抑制し、さらに EMT 現象のマーカーである  $\alpha$  SMA、**vimentin** 発現の抑制、近位尿細管細胞における EMT 現象に特徴的な細胞形態変化の抑制効果を示した。PI ポリアミド 1 では高糖刺激による **E-cadherin** 発現低下抑制効果も示した。

【結語】高糖刺激によるヒトメサンギウム細胞からの TGF- $\beta$  1 の発現増加、ヒト腎臓近位尿細管細胞での EMT 現象に対し、PI ポリアミド 1、2 の投与は抑制効果を示した。USF1 の結合を阻害する中分子ペプチド化合物 PI ポリアミドは、今後糖尿病性腎症の新規治療薬になる可能性が考えられた。