

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：(主査) 教授 石 原 寿 光

(副査) 教授 日 臺 智 明 教授 三 木 敏 生

教授 榎 島 誠

慢性腎不全に対する有効な治療法は確立されておらず、本邦でも毎年約 4 万人が透析療法の導入となっている。この透析療法に至る原因疾患の第 1 位となっているのが、糖尿病である。高血糖による細小血管の障害が病態の一つであるが、高血糖が腎実質細胞に及ぼす様々な影響が、糸球体硬化、尿細管間質領域の線維化などを誘導し、腎機能廃絶に至ると考えられている。これらの過程で、高血糖による transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) の活性化が重要な役割を演じているが、高血糖と TGF- β 1 活性化の間に介在する転写因子として USF1 が知られている。

秋谷氏の所属する研究グループでは、転写因子を阻害するピロール・イミダゾールポリアミド (PI ポリアミド) の治療薬としての応用を目指している。これまでに、ストレプトゾトシン誘発糖尿病性腎症ラットにおいて、TGF- β 1 遺伝子プロモーター領域の USF1 結合部位に対する PI ポリアミドの全身投与が尿中アルブミン排泄量の低下と、腎組織障害の抑制効果を示すことを報告してきた。ヒト細胞において同様な PI ポリアミドを臨床応用することを目指して、今回ヒト TGF- β 1 プロモーター領域の USF1 結合部位に対する PI ポリアミドを設計し、その効果を検証した。

ヒト TGF- β 1 の USF1 結合部位である E-box 周辺の PI ポリアミドを複数作製し、ヒトメサンギウム細胞(HRMC) およびヒト腎臓近位尿細管上皮細胞 (RPTEC)での TGF- β 1 発現に対する効果を mRNA レベルおよび protein レベルで検討した。その結果、作製した 4 種類の PI ポリアミドのうち 2 種類が、高血糖による TGF- β 1 発現を抑制することを見出した。TGF- β 1 は、epithelial to mesenchymal transition (EMT) を誘導して、腎線維化を起こすことが知られているが、見いだされた 2 種類の PI ポリアミドは、EMT の際に認められる細胞形態の変化を抑制する効果も認められた。このような結果から、ヒト USF1 阻害 PI ポリアミドがヒト糖尿病性腎症の予防・治療に有効である可能性が示された。

これらの成果は、糖尿病性腎症の新たな治療法の開発につながる貴重なものである。

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 5 年 2 月 22 日