HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Transforming growth factor-betal抑制を介したTJN-331の抗腎炎効果に関する基礎研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	三枝, 弥生
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	乙第6894号
Issue Date	2013-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/53958
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yayoi_Saegusa_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

□【記入例　甲 10・乙 10】（課程博士・論文博士共通）〈海大様式５〉
印刷公表原稿〈学位規程第 10 条・第 12 条・第 14 条関係〉

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（生命科学）　　氏　名　三 枝　弥 生

審査担当者	主　査	教　授	南　雅 文
	副　査	教　授	原 島 秀 吉
	副　査	教　授	武 田 宏 司
	副　査	講　師	中 川 宏 治

学 位 論 文 題 名

Transforming growth factor-beta1 抑制を介した
TJN-331 の抗腎炎効果に関する基礎研究

博士学位論文審査等の結果について（報告）

慢性糸球体腎炎は、原因不明の慢性炎症性疾患であり、根本的な治療薬が存在しない。本論文は、このような現況にある慢性糸球体腎炎に対して、動物モデルを用い、transforming growth factor-beta1 (TGF-β1) の関与と、植物成分であるアクテオサイド由来の新規化合物 TJN-331 の抗腎症効果を研究し、慢性糸球体腎炎に対する新規治療薬の開発上の有益な知見を得ることを目的として行われたものである。

第一章では加速型 IgA 腎症モデルに対する TJN-331 の効果が検討された。同モデルは、メサンギウム領域への IgA 沈着とメサンギウム細胞の増加およびメサンギウム領域の拡大などの IgA 腎症に類似した病理所見を特徴とする。同モデルへの TJN-331 投与は、血清クレアチニン値、メサンギウム領域、糸球体細胞数および TGF-β1 陽性領域の増加を抑制した。さらに、TGF-β1 中和抗体の投与は本モデルにおけるメサンギウム領域拡大を有意に改善した。以上より、TGF-β1 が IgA 腎症モデルのメサンギウム領域拡大を仲介すること、および TJN-331 による TGF-β1 産生抑制効果が同化合物の抗腎症作用メカニズムの一端を担う可能性が示唆された。

第二章では抗 Thy-1 腎炎に対する TJN-331 の効果が検討された。抗 Thy-1 腎炎はメサンギウム増殖性腎炎のモデルであり、メサンギウム細胞の増加とメサンギウム領域の拡大を特徴とする。TJN-331 投与は、本モデルの糸球体メサンギウム領域拡大、糸球体細胞数増加、メサンギウム細胞増殖の指標である PCNA 陽性細胞数の増加、TGF-β1 陽性領域および陽性細胞数の増加をいずれも有意に抑制した。さらに、TJN-331 は、本モデルから単離した糸球体からの TGF-β1 の分泌を抑制した。以上より、TJN-331 は抗 Thy-1 腎炎において TGF-β1 の産生を抑制し、抗腎症効果を発揮する可能性が示唆された。

第三章では抗 GBM 腎炎モデルに対する TJN-331 の効果が検討された。同モデルは、急速進行性糸球体腎炎ならびにグッドパスチャー症候群に類似した進行性の重篤な腎炎モデルであり、多量のタンパク尿の発現とともに糸球体における半月体形成および係締壁とボウマン嚢との癒着等の管外性増殖変化を特徴とする。TJN-331 は尿

中タンパク量を減少させ、半月体形成ならびに癒着の指数を有意に低下させた。さらに、TJN-331 は TGF-β1 陽性領域の増加を顕著に抑制した。これらの結果より、TJN-331 は腎不全に至る重篤な腎炎モデルに対しても改善効果を有することが示された。

これを要するに、著者は、難治性疾患である慢性糸球体腎炎の動物モデルを用いて、植物成分由来の新規化合物 TJN-331 が抗腎症作用を発揮すること、またその作用の一部が TGF-β1 の産生抑制作用によるとの新知見を得たものである。本研究で得られた知見は、難治性疾患である慢性糸球体腎炎に対する新規治療薬の開発に対して貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（生命科学）の学位を授与される資格あるものと認める。