



Title	尿管上皮細胞の上皮間葉転換を抑制する化合物AM251の同定と作用機構の解明 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	吉永, 知世
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第12742号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65268
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Tomoyo_Yoshinaga_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学）氏 名 吉 永 知 世

審査担当者	主 査	教 授	木 原	章 雄
	副 査	教 授	松 田	正
	副 査	准教授	佐 々	貴 之
	副 査	講 師	室 本	竜 太

学 位 論 文 題 名

尿細管上皮細胞の上皮間葉転換を抑制する化合物 **AM251** の同定と作用機構の
解明

博士学位論文審査等の結果について（報告）

慢性腎臓病とは腎機能低下あるいは腎障害を示す所見が慢性的に持続する病態の総称である。慢性腎臓病が進行すると腎不全に至り、人工透析が必要となる。日本では成人の 8 人に 1 人が慢性腎臓病であり、患者数が極めて多い。しかし、有効な治療薬がないのが現状である。慢性腎臓病が進行すると共通して腎臓の線維化が起こる。この過程には上皮間葉転換（EMT）が重要な役割を果たす。そこで、EMT を抑制可能な化合物を見出し、その作用機序を明らかにすることは創薬の観点から有用であると考えられる。本学位論文では特に脂質に着目し、EMT を抑制可能な脂溶性化合物を見出すことを目的とした。

本学位論文では約 200 種からなる脂溶性化合物ライブラリを用いて、EMT を抑制できる化合物のスクリーニングを実施した。一次スクリーニングとして尿細管上皮細胞の細胞株である HK-2 細胞、二次スクリーニングとして初代培養細胞である RPTEC 細胞を用いた。これらスクリーニングの結果、合成脂質 **AM251** が細胞毒性を引き起こすことなく、TGF- β 1 誘導性の EMT を抑制することを見出した。**AM251** は既知作用として、カンナビノイド受容体タイプ 1（CB1）へのアンタゴニスト作用と G タンパク質共役型受容体 55（GPR55）へのアゴニスト作用が知られていたが、本学位論文ではこれら **AM251** の既知作用点を介さずに EMT を抑制していることを示した。そこで、**AM251** による EMT を抑制作用の分子機構を明らかにするために遺伝子発現マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を実施した。その結果、**AM251** は幅広く多くの経路に対して影響しているのではなく、EMT 及び EMT に関与するシグナル経路に対して比較的特異的に作用していることが明らかになった。また、EMT に重要とされる主要な転写制御因子のうち、*SNAIL1*, *FOSB*, *JUNB* 遺伝子発現上昇を抑制することを見出した。さらに、これらの遺伝子発現のシグナル経路の上流には、SMAD2/3, p38 MAPK 経路が存在するが、**AM251** は特に p38 MAPK 経路のシグナルを抑制することが示した。

以上のように、本学位論文では、EMT 抑制化合物として **AM251** を同定しただけでなく、その作用機序の分子機構に関しても知見を得ることに成功した。これらの成果は、今後の慢性腎臓病の治療薬開発につながる可能性を秘めたものである。以上のことから、著者が北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。