

加世田 将大 論文審査の要旨

論文題目 遺伝性腎疾患 Alport 症候群の新規治療法の確立に向けた薬理学的研究
- Metformin 及び新規 Nrf2 活性化薬の薬理と糸球体 single cell RNA-seq
解析 -

審査内容

本論文は、遺伝性腎疾患 Alport 症候群の新規治療法の確立のため、IV型コラーゲン遺伝子へヒト型変異を導入した Alport 症候群モデルマウスを用いて新規治療薬候補の有効性を評価するとともに、シングルセル RNA-seq 解析により病態発症時の糸球体では構成細胞に亜集団が出現することを見出し、本集団に特徴的な遺伝子群を新規治療標的として同定したものである。著者は、まず Alport モデル個体に対して、II型糖尿病治療薬 metformin が RAS 阻害剤 losartan と同等以上に治療効果を発揮することを見出し、網羅的遺伝子発現解析により本薬物の効果がポドサイト機能と代謝の改善を介する可能性を示した。著者はまた、ストレス応答を司る Keap1-Nrf2 経路に注目し、Keap1 に特異的な阻害剤 UBE-1099 を見出すとともに、本薬物が糸球体での細胞骨格や細胞周期に関わる遺伝子発現を高めることで Alport 症候群モデル個体の病態を改善させることを見出した。著者はさらに、初期腎病変に伴い糸球体ポドサイト突起に異常を生じる点に注目し、糸球体シングルセル RNA-seq 解析により、機能の変化したポドサイトおよび血管内皮の細胞集団が出現することを発見し、各集団に特徴的な遺伝子群を同定した。本論文の成果は、有効な治療法の存在しない Alport 症候群の治療法開発に新たな道を拓くだけでなく、本疾患の病態発症時にはまず糸球体のポドサイトや内皮に機能変化が生じることを示した重要な知見であり、基礎科学はもちろん臨床医学分野への波及効果ならびに社会的意義も大きい。以上のことから、本論文は博士の学位授与に十分値するものと判断される。

審査委員 薬学生化学分野 教授 杉本 幸彦



審査委員 微生物薬学分野 教授 大槻 純男



審査委員 薬剤学分野 准教授 渡邊 博志

