

熊本大学学術リポジトリ

Kumamoto University Repository System

Title	STAT3及びBrイオンによる遺伝性腎炎Alport症候群腎病態増悪機構の解明
Author(s)	横田, 翼
Citation	
Issue date	2018-03-25
Type	Thesis or Dissertation
URL	http://hdl.handle.net/2298/40122
Right	

論文題目 STAT3 及び Br イオンによる遺伝性腎炎 Alport 症候群腎病態増悪機構の解明

審査内容

本論文は、Alport 症候群 (AS) に対する新たな病態調節因子 (モジュレーター) の同定と分子機序の解明を目的とし、AS 病態モデルに関する既報マイクロアレイデータの解析を踏まえて STAT3 に着目し、AS 病態形成における役割を検証すると共に、IV型コラーゲンの安定化作用を有する微量元素 Br イオンの投与による AS 病態進行に与える影響を検討した内容を主旨とする。

STAT3 阻害薬 Stattic を AS マウスに腹腔内投与した結果、病態初期のタンパク尿漏出を抑制すること、BUN や血清クレアチニンの上昇を伴う腎機能低下が抑制されることを見出した。さらに、腎炎および線維化に対する STAT3 阻害剤の影響を検討した結果、これらの腎病態が抑制されることを観察した。Stattic 投与により、腎炎関連因子 Socs3 及び Il-6、並びに線維化関連因子 Tgf- β 、Mmp9 および Col1a1 の発現増加も有意に抑制されることを確認し、本薬物が STAT3 阻害作用を介して AS 腎病態進展を制御し得ることを示した。

AS 病態発症前の 6 週齢の AS マウスに NaBr を飲水投与した結果、NaBr (75 mg/kg) 投与マウスにおける腎病態は対照マウスと比較して変化が認められなかった。一方、NaBr (250 mg/kg) 投与群では、タンパク尿、炎症、線維化を亢進し、AS 腎病態を増悪することを認めた。NaBr 投与後の AS マウス腎組織における Br イオン濃度は、対照マウスにおける濃度と比較して有意に増加しており、NaBr による AS 病態増悪作用は、腎機能低下に伴う Br イオンの腎集積に上昇に一部起因することを示した。

以上の知見は、AS 腎病態のモジュレーターとして STAT3 および Br イオンが関与することをはじめて見出した。特に STAT3 は腎線維化形成に密接に関与することが判明し、治療標的として有用である可能性を明らかにした。また、Br イオンは腎集積に伴い病態増悪を誘因する可能性を明らかにし、AS 患者における Br 含有製剤の安全使用に有用な基盤情報を提示した。本研究成果は、AS 腎病態形成の病態生理・分子機序を解明すると共に、リスク因子としての Br イオンの重要性を解明するものであり、新規性・独創性に優れた成果であると共に、臨床的波及効果も期待し得る知見として高く評価できる。よって本論文は博士 (薬学) の学位論文として十分値するものと判定した。

審査委員 臨床薬物動態学分野

教授 齋藤 秀之



審査委員 臨床薬理学分野

教授 平田 純生



審査委員 薬剤学分野

准教授 渡邊 博志

