

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 今井 健太郎

論 文 題 目

Long non-coding RNA lnc-CHAF1B-3 promotes renal interstitial fibrosis by regulating EMT-related genes in renal proximal tubular cells

(Long non-coding RNA lnc-CHAF1B-3は腎近位尿細管細胞のEMT関連遺伝子調節を介して腎線維化を促進する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

菅波 孝祥

名古屋大学教授

委員

岡島 徹也

名古屋大学教授

委員

和氣 弘明

名古屋大学教授

指導教授

丸山 彰一

論文審査の結果の要旨

本研究では、腎線維化の進展に関連する Long non-coding RNA (lncRNA) を探索し、その働きについて解析した。近位尿細管細胞株/初代培養細胞を用い、上皮間葉転換 (Epithelial Mesenchymal Transition; EMT) および腎線維化に関連する lncRNA、lnc-CHAF1B-3 を特定した。そして、その抑制により近位尿細管での EMT 関連遺伝子発現は大幅に低下した。また、慢性腎臓病の原因の中で頻度の多い疾患である IgA 腎症患者の腎組織において、lnc-CHAF1B-3 発現は疾患重症度に応じて有意に増加することがわかった。さらに、腎 lnc-CHAF1B-3 発現は IgA 腎症患者の尿蛋白および腎機能障害の進行と相関していた。腎組織を用いた多重染色では、lnc-CHAF1B-3 は近位尿細管細胞質で発現することわかった。lnc-CHAF1B-3 は腎線維化治療の新たな標的となる可能性が示唆された。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 腎線維化の組織レベルでの機序は、腎間質に存在する筋線維芽細胞の増殖・活性化それに続く細胞外基質の増生であることは他臓器の線維化と同様である。しかし、腎臓は間質細胞（線維芽細胞や血管周皮細胞）の他、尿細管上皮細胞や糸球体を構成する血管内皮細胞、メサンギウム細胞といった多様な細胞で構成されており、線維化の進展機序は未解明な点も多い。その中で筋線維芽細胞の起源は、Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) など種々の線維化促進刺激を受けた線維芽細胞や血管周皮細胞が形質転換したものであるという説もあるが、障害を受けた尿細管上皮細胞が EMT を経て間葉系細胞へ変化するという説もある。本研究では TGF- β 1 により EMT を惹起した尿細管上皮細胞を想定したということに加え、核酸医薬などでの治療を考慮した際に、薬剤の取り込みが容易であろうと期待される点から尿細管上皮細胞を研究対象に選択した。
2. 日常臨床においては何らかの腎疾患の存在が想定される場合に腎生検を施行するため、ほとんどの症例で組織学的な異常所見を認める。結果的に異常所見がなかった症例は minor glomerular abnormality と診断されることになるが、その場合でも臨床的には腎機能低下や尿所見異常を伴っていることがほとんどであり、完全な healthy control の腎組織を入手することは事実上不可能と思われる。そのため、本研究では尿所見については軽度の異常を伴うものの、組織学的に線維化を認めない minor glomerular abnormality の症例を healthy control の代替として用いた。
3. lnc-CHAF1B-3 と腎線維化との関連を示した研究は本研究が初めてであるが、卵巣癌において特定の micro RNA と競合的に働くことにより EMT を促進させるとの既報がある。対象臓器は異なるが lnc-CHAF1B-3 と EMT との関連を支持する内容と思われる。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと判断した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	今井 健太郎
試験担当者	主査 菅波 孝祥		副査 ₁ 岡島 徹也	
	副査 ₂ 和氣 弘明		指導教授 丸山 彰一	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 研究対象として、線維芽細胞でなく、近位尿細管細胞を選択した理由2. Inc-CHAF1B-3の発現につき正常腎での検討はできないか3. Inc-CHAF1B-3についての既報はあるか <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腎臓内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				