

氏名(本籍) <sup>いたの</sup>板野 <sup>せいじ</sup>精之 (岡山県)

学位の種類 博士(医学)

学位授与番号 甲第644号

学位授与日付 平成29年3月17日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 Colchicine attenuates renal fibrosis in a murine unilateral ureteral obstruction model

審査委員 教授 永井 敦 教授 定平 吉都 教授 守田 吉孝

### 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

腎線維化は種々の腎臓病から末期腎不全への進展における最終組織像であり、その進行を抑制することにより腎不全の進展を抑止できる可能性がある。本研究ではコルヒチンに注目し、コルヒチンが線維芽細胞活性化を抑制し、線維化を抑制するという仮説のもとに in vivo と in vitro で実験を行い、コルヒチンの腎線維化抑制効果について検討を行った。(1) まず、8週齢の雄性 C57BL/6 マウスを用い、コルヒチン投与、非投与群に分け、9週齢時に左尿管閉塞術を施行し、術後2週後に組織学的検討を行った。(2) さらにラット線維芽細胞である NRK-49F 細胞を用いて、Angiotensin II 刺激化にコルヒチンを添加し評価した。

結果は、(1) コルヒチン投与群で線維化の軽減が認められ、vimentin 染色等においても陽性面積の抑制が確認された。線維化関連遺伝子群 mRNA 発現の検討においてもコルヒチン投与群において有意な抑制が認められた。(2) Wound-healing assay において Angiotensin II 刺激により細胞遊走の亢進が認められたが、コルヒチンが濃度依存性に細胞遊走を抑制した。蛍光染色による actin fiber の観察では、コルヒチンにより細胞伸長が阻害され、細胞 Rho A 活性はコルヒチン濃度依存性に抑制された。即ち、コルヒチンは細胞 Rho A 活性を阻害することにより、線維芽細胞の遊走を抑制し腎線維化の軽減に関与したと考えられ、コルヒチンが痛風やベーチェット病等の治療薬としてだけでなく、腎線維化に対しても有効で、慢性腎臓病の治療薬として新たな薬剤としての位置づけとなる可能性が示唆された。

以上、本申請論文は腎線維化に対するコルヒチンの作用を明らかにし、drug repositioning と位置づけられる新たな可能性を示した点において、医学的に価値ある研究成果と考え、学位論文に足るものと確信する。

## 学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査発表会においては、スライドを用いて説明がなされた。冒頭に日本における腎線維化に関する腎疾患の紹介ならびにこの研究に至った背景を示し、関連領域における十分な学識を有することが示された。学位論文の研究内容は所属教室が長年に亘って継続して取り組んでいる腎疾患・腎不全に関する基礎的研究を継承するものである。本研究を実施するに至った経緯ならびに研究成果の説明では、コルヒチンは線維芽細胞に作用し腎線維化を抑制するという仮説のもと研究計画を立案し、それに基づいて研究を遂行した内容が示された。研究の対象と方法、詳細な結果ならびにその解釈と考察について必要十分な説明がなされ、コルヒチンが将来慢性腎臓病の治療薬として新たな薬剤としての位置づけとなる可能性を示唆して発表を終えた。質疑においては、コルヒチン投与を尿路閉塞モデル作成前から行っていることの解釈を問われたが、あらかじめ予備実験を十分に行ったうえでの投与プロトロールであることを明確に解説した上で、細胞増殖や細胞遊走に関する基礎的事項についての質問に的確に応答し、その内容も的確に射たものであった。In vitro と in vivo の実験結果においてはデータの解釈が一部直結できないものもあるとの質問もあったが、今回の検討内容においては limitation もあることを認めたとうえで、他の質問にも冷静に明確な受け答えができた。審査発表と質疑においては終始、発表者の実験に対する熱意や努力を感じることができ、研究領域に関する十分な能力と今後の研究を遂行する十分な能力を有していること、さらに学問に対する真摯な態度も持ち合わせていることが確認された。

従って、本学位論文提出者である板野精之氏は、学位授与に値する研究結果と資質を十分備えていると判断した。