

(様式 17)

## 学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称      博士 (医 学)      氏 名      牧 田 実

主査 教授 水 上 尚 典  
審査担当者 副査 教授 有 川 二 郎  
副査 教授 篠 原 信 雄  
副査 教授 櫻 木 範 明

### 学 位 論 文 題 名

V-ATPase 阻害薬が常染色体優性多発性嚢胞腎の嚢胞形成に与える影響の解析  
(Studies on effects of V-ATPase inhibitor on cyst development of autosomal dominant polycystic kidney disease)

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) は嚢胞増大と共に進行性の腎機能障害を呈する遺伝性腎疾患である。今回、モデルマウスや細胞を用いて、V-ATPase 阻害薬である Bafilomycin A1 を投与したところ、 $\beta$ -Catenin 経路、細胞増殖の抑制、嚢胞形成の抑制を認め、V-ATPase 阻害薬は ADPKD の治療に有用である可能性が考えられた。

審査にあたり、まず副査の櫻木教授からヒトとモデルマウスの臨床像の違いについて質問があった。申請者は今回使用したモデルマウスは、生下時より嚢胞形成を認め生後 3 週以内に死亡するが、ヒトの場合は、成人以降に嚢胞を認め 60 歳頃に末期腎不全に至るという違いがある、と回答した。副査の有川教授からは Bafilomycin A1 投与による表現型の改善がより顕著になる方法について質問があった、申請者は、より早期から投与すること、嚢胞形成がより緩徐なモデルマウスで検討すること、毒性の弱い V-ATPase 阻害薬での検討を行うこと、などの方法が考えられると回答した。副査の篠原教授からは、腎機能がそれほど悪くなくても腎容積が大きくなることで ADL に影響をきたし、摘出を希望する患者さんが実臨床で多くいることから、嚢胞形成を抑制する薬剤の需要は高いのではないか、という意見があった。主査の水上教授からは、ADPKD の臨床治療薬について質問があった。申請者は、現在臨床適応が認められている薬剤はトルバプタンのみであるが、利尿剤であるため多飲多尿をきたし ADL を低下させることから、新たな薬剤の開発が望まれている、と回答した。

この論文は、V-ATPase と ADPKD との関連を明確にした初めての論文であり、V-ATPase 阻害薬が  $\beta$ -Catenin 経路の抑制により嚢胞形成を抑制する可能性を示した点で高く評価され、今後治療薬の少ない ADPKD においてその創薬につながることを期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。