

氏名	前 島 洋 平
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第1564号
学位授与の日付	平成9年3月25日
学位授与の要件	医学研究科内科系内科学第三専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Antisense oligonucleotides to proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 inhibit human mesangial cell proliferation. (PCNA, Ki-67に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドによるヒトメサンギウム細胞増殖の抑制)
論文審査委員	教授 辻 孝夫 教授 原田 実根 教授 清水 憲二

学位論文内容の要旨

種々の慢性腎疾患において腎糸球体にけるメサンギウム細胞の持続的な増殖は細胞外基質の増加とともに糸球体硬化症に先行する重要な所見であり、慢性腎不全の進展に中心的な役割を果たしている。従って、メサンギウム細胞の増殖制御法の開発は腎不全阻止のために必須である。多くの増殖因子・サイトカインがメサンギウム細胞の増殖にautocrine/paracrine機構で関与しており、単一のmediatorを標的とした治療法は一定の限界があると考えられる。そこで、我々は細胞増殖に関与する多くの増殖因子のシグナル伝達系の最終共通経路に関連した核蛋白であるproliferating cell nuclear antigen (PCNA), Ki-67の発現を標的としたアンチセンスオリゴヌクレオチドによる、メサンギウム細胞の増殖制御法の開発を試みた。アンチセンスオリゴヌクレオチドはPCNA, Ki-67のmRNAの開始コドンを含む部分に相補的に設計し、ホスホロチオエート化(S-リン)したものを用いた。PCNA, Ki-67を標的としたアンチセンスオリゴヌクレオチドにより濃度依存性にヒト培養メサンギウム細胞の増殖は抑制された。アンチセンス投与により標的分子の蛋白及びmRNAの発現は抑制された。また、S-リンによる、非特異的な細胞毒性は観察されなかった。以上の結果より、増殖関連核蛋白であるPCNA, Ki-67を標的としたアンチセンスオリゴヌクレオチドによる増殖性腎炎治療の可能性が示唆された。

なお、本論文は共著論文であり、共著者の協力を得て完成したものである。

論文審査結果の要旨

本研究は、PCNA, Ki-67に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドによるヒトメサンギウム細胞増殖の抑制に関する研究であるが、PCNA, Ki-67を標的としたアンチセンスオリゴヌクレオチドにより濃度依存性にヒト培養メサンギウム細胞の増殖は抑制され、これらことから増殖性腎炎治療の可能性が示唆されたという極めて価値ある知見を得ている。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。