

氏名	桑 藝禎
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 6474 号
学位授与の日付	2021 年 9 月 24 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Semaphorin3A-Inhibitor Ameliorates Doxorubicin-Induced Podocyte Injury (セマフォリン 3A 阻害剤はドキソルビシンによる糸球体上皮細胞障害を改善する)
論文審査委員	教授 大塚文男      教授 大内淑代      准教授 渡邊豊彦

#### 学位論文内容の要旨

Semaphorin3A (SEMA3A) is known to regulate diverse biological functions. In the mammalian adult kidneys, SEMA3A is expressed in podocytes and tubular cells, and is associated with renal diseases. However, the pathophysiological roles of the SEMA3A in renal diseases are still unclear. In this study, we investigated pathological roles of SEMA3A signaling on podocyte injury by using a doxorubicin (Dox)-induced mouse model and examined the therapeutic effect of SEMA3A-inhibitor (SEMA3A-I). We demonstrated that Dox treatment increased the SEMA3A expression in podocytes, albuminuria and podocyte apoptosis, all of which were attenuated with SEMA3A-I treatment. In addition, c-Jun N-terminal kinase (JNK), known as the target of SEMA3A signaling, was activated in mouse podocytes with Dox injection while SEMA3A-I partially blocked the activation. In vitro analysis, recombinant SEMA3A caused podocyte apoptosis as well as the activation of JNK signaling while SEMA3A-I ameliorated Dox-induced podocyte apoptosis. In addition, JNK inhibitor, SP600125, attenuated SEMA3A-induced podocyte apoptosis, indicating that JNK pathway would be involved in SEMA3A-induced podocyte apoptosis. The analysis of human urine samples revealed a positive correlation between urinary SEMA3A levels and proteinuria, suggesting that SEMA3A plays an important role on podocyte injury. In conclusion, we revealed the essential role of SEMA3A on the pathogenesis of podocyte injury and SEMA3A-I might be the therapeutic option to treat against podocyte injury.

#### 論文審査結果の要旨

申請者は、哺乳類腎臓の podocytes や尿細管細胞に発現するセマフォリン 3A (SEMA3A) の役割について研究した。申請者らはドキソルビシン (Dox) によるマウス腎障害モデルを用いて、SEMA3A 阻害薬 (SEMA3A-I) の腎障害に対する効果について検討した。マウスの Dox 処理が podocytes における SEMA3A の発現を増加し、タンパク尿および podocytes のアポトーシスを誘導すること、またこれらの変化は SEMA3A-I により抑制できることが明らかとなった。また、SEMA3A 下流の JNK シグナルの活性化も、SEMA3A-I により抑制されることが示された。JNK 阻害薬の処理によって、SEMA3A による podocyte のアポトーシスが減弱することから、JNK 経路が SEMA3A による podocyte のアポトーシスに関与することが明らかとなった。さらにヒト尿中の SEMA3A レベルとタンパク尿レベルが相関することから、SEMA3A が podocyte の傷害に重要な役割を果たすことが示唆された。以上より SEMA3A が podocyte 傷害の病態生理に関与しており、SEMA3A の抑制がその治療に有効である可能性が示唆された。

本研究は、Semaphorin3A の podocyte 障害への関与とその機序、そして Semaphorin3A 阻害薬によるタンパク尿などの腎障害抑制への新知見を得た価値ある業績と認める。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。