

学位論文審査結果の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 臨床医学系講座 循環器・腎臓内科学	氏 名	小 田 圭 子
審 査 委 員	主 査 井 上 貴 博 副 査 奥 川 喜 永 副 査 坂 東 泰 子		
<p>(学位論文審査結果の要旨)</p> <p>The Protective Role of KANK1 in Podocyte Injury</p> <p>【主論文審査結果の要旨】</p> <p>著者らは論文において下記の内容を述べている。</p> <p>【背景】ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群(Steroid resistant nephrotic syndrome、以下 SRNS)の約30%は27遺伝子のうち単一の遺伝子が原因であると報告されている。KANK1はアクチンの調整を介して SRNS と関連すると報告されているが、その正確なメカニズムは未だ不明である</p> <p>【方法】ポドサイト特異的 Kank1ノックアウトマウスを作製し、2か月後、6か月後、1年後に臨床的、病理学的にポドサイト障害が起こるか検証した。また、アドリアマイシン負荷を行い、ポドサイト障害が起こるか検証した。更に、ゲノム編集技術を用いて KANK1ノックアウトヒトポドサイトを作製し、アドリアマイシン負荷下で剥離、アポトーシスが起こるかを検証した。</p> <p>【結果】ポドサイト特異的 Kank1ノックアウトマウスで、通常の条件下では2か月、6か月、1年のいずれでも腎機能低下、尿蛋白増加、組織学的変化は見られなかったが、アドリアマイシン負荷の2週間後に、野生型に比べ優位に尿蛋白が増加し ($p=0.0157$)、病理組織学的評価で腎硬化指数が増加し ($p=0.0056$)、電子顕微鏡でもポドサイトの足突起数の減少を認めた ($p=0.0051$)。更に、KANK1ノックアウトヒトポドサイトはアドリアマイシン投与下で野生型と比べて剥離しやすく、アポトーシス陽性細胞を有意に多く認めた。</p> <p>【結論】本研究の結果からポドサイトで KANK1を欠損させると正常環境では障害は起こらないが、アドリアマイシンの負荷によりポドサイトの機能障害とアポトーシスが促進されることから、KANK1がポドサイトに保護的に作用することが示唆された。</p> <p>本論文は、Podocyte 特異的 KANK1ノックアウトのマウスは腎機能障害やアルブミン尿、組織学的変化を起こさないが、アドリアマイシン腎障害時にアルブミン尿と組織学的変化を起こすこ</p>			

とを示した。更に、KANK1ノックアウトヒトポドサイトでもアドリアマイシン負荷時にアポトーシスが起こることを示した。以上よりポドサイトにおける KANK1の保護的役割を示唆した論文であり、学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

International Journal of Molecular Sciences 2024, 25(11),5808

Published: 27 May 2024

doi: 10.3390/ijms25115808

Keiko Oda, Kan Katayama, Liqing Zang, Masaaki Toda, Akiko Tanoue,
Ryosuke Saiki, Taro Yasuma, Corina N. D'Alessandro-Gabazza,
Yasuhito Shimada, Mitsuki Mori, Yasuo Suzuki, Tomohiro Murata,
Toshinori Hirai, Karl Tryggvason, Esteban C. Gabazza and Kaoru Dohi