

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	菱 川 彰 人
論文審査担当者	主 査	内科学	伊 藤 裕	
	泌尿器科学	大 家 基 嗣	病理学	金 井 弥 栄
	医学教育学	門 川 俊 明		
学力確認担当者：			審査委員長：大家 基嗣	
			試問日：平成31年 2月 5日	
(論文審査の要旨)				
論文題名：Decreased KAT5 Expression Impairs DNA Repair and Induces Altered DNA Methylation in Kidney Podocytes (ポドサイトにおけるKAT5発現低下はDNA修復不全およびDNAメチル化変化を惹起する)				
<p>本研究では、DNA修復因子lysine acetyltransferase 5 (KAT5) がポドサイトの形質維持に生理的に必須であり、糖尿病性腎症における発現低下がDNA修復不全に関連したDNAメチル化変化を惹起し病態に關与する可能性を見出した。</p> <p>審査では、ポドサイトにおける転写因子KLF4とKAT5との関連を問われた。所属研究室においてKLF4を介した遺伝子特異的なポドサイトエピゲノム制御が慢性腎臓病の病態へ關与することを報告しており、KLF4と共役する既報のあるKAT5に注目したと回答された。その上でポドサイト特異的ノックアウトマウスの表現型がKAT5の方がKLF4よりも強く、両者の詳細な関係性は今後の検討課題であると回答された。腎臓を構成する他細胞種におけるKAT5の生理的意義を問われた。尿細管、血管内皮特異的なKAT5ノックアウトマウスも作成したが、いずれも有意な表現型を示さず、KAT5は特にポドサイトにおいて重要であると回答された。非分裂細胞であるポドサイトにおいてDNAメチル化変化が起きるのか問われた。一般にDNAメチル化変化は細胞分裂に伴い生じることが多いものの、神経細胞におけるDNAメチル化酵素DNMT1, 3Aの神経可塑性への關与が報告されており、非分裂細胞における変化もありうると回答された。KAT5とDNAメチル化変化との関連性を問われた。KAT5ががん細胞においてDNMT1をアセチル化し分解する報告や、詳細な機序は明らかでないもののヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であるTrichostatin AがDNA脱メチル化を惹起する報告があることからヒストンアセチル化酵素であるKAT5も同様にヒストンアセチル化に関連したDNAメチル化変化を惹起する可能性が考えられると回答された。糖尿病性腎症においてKAT5発現低下がどれだけ病態に寄与するのかを問われた。糖尿病性腎症ポドサイトにおけるKAT5発現低下の程度は大きくないものの、特に早期の糖尿病性腎症においてKAT5遺伝子導入がポドサイト形質マーカーネフリンの発現を改善し、治療的効果を示したことから一定の重要性が示唆されると回答された。KAT5ノックアウトに伴うネフリンプロモーター領域以外のDNAメチル化変化を問われた。他領域については未検討であり、今後網羅的メチル化解析を予定していると回答された。KAT5の糖尿病性腎症治療における応用可能性を問われた。KAT5阻害剤は抗がん剤として開発されつつあるものの、KAT5の発現を亢進させる化合物は同定されておらず、創薬スクリーニングが大きな課題であると回答された。</p> <p>以上、本研究には今後さらに検討すべき課題が残されているものの、ポドサイトにおけるDNA修復に關わるKAT5の生理的意義、糖尿病性腎症における病態生理的意義を明らかにした点で有意義な研究であると評価された。</p>				