

審査の結果の要旨

氏名 田中 珠美

本研究は、慢性腎不全における L 型脂肪酸結合タンパク(L-FABP)の尿中バイオマーカーとしての有効性および腎保護効果について検討するため、新たに慢性腎不全モデルマウスを作製して実験を行った。ヒトと異なり、野生型マウスでは腎臓の尿細管上皮細胞に L-FABP が発現していないため、野生型マウスとともに human L-FABP transgenic マウス(変異型マウス)を用いた。また、この慢性腎不全モデルにおける新規 xanthine dehydroxygenase (XDH)阻害剤の治療効果についても検討し、下記の結果を得ている。

1. アデニンを過剰摂取すると、XDH の作用により腎毒性のある 2,8 ジヒドロキシアデニン(DHA)に変換され、腎障害に至ることがラットにおいて知られている。そこで野生型および変異型マウスにアデニンを過剰に投与したところ、BUN の上昇、HCT の低下、および心重量の増加を認めた。つまり、アデニン過剰投与により貧血および心肥大を合併した慢性腎不全モデルをマウスにおいて新たに樹立した。本モデルの腎組織所見は、間質へのマクロファージの浸潤と尿細管障害および線維化が主体であり、尿細管虚血による酸化ストレスが増加していることが確認された。また既存の XDH 阻害剤であるアロプリノールあるいは新規 XDH 阻害剤の Y-700 の投与により DHA の産生を阻害したところ、これらの腎機能悪化所見が抑制されることが示された。
2. アデニン過剰投与による慢性腎不全モデルにおいて既存の尿中バイオマーカーである尿蛋白、アルブミン、NAG を測定したがいずれも増加していなかった。一方、尿中 L-FABP レベルを ELISA 法により調べると、アデニン投与に伴って上昇し、アロプリノールや Y-700 の投与により低下した。血中 L-FABP はいずれのマウスにおいても増加していなかった。腎での L-FABP の RNA およびタンパクレベルでの発現をそれぞれ realtime RT-PCR および Western Blot により調べたところ、腎障害の程度に相関しており、尿中 L-FABP は血中レベルに影響されず、大部分は腎由来であることが示唆された。このことから、尿中 L-FABP は慢性腎不全の程度および治療効果を反映するバイオマーカーであることが示された。
3. 野生型マウスと比較すると、変異型マウスではアデニン投与による BUN の増加や組織所見の悪化が抑制され、腎障害が軽減していた。変異型マウスでは、野生型マウスと異なり、酸化ストレス下で L-FABP の腎での発現および尿細管腔への排泄が亢進することが知られており、L-FABP が酸化ストレス物質とともに結合して尿細管腔へと排泄されることで腎保護作用を示している可能性が示唆された。
4. アロプリノールと Y-700 の比較では、Y-700 の方が、アデニン投与による BUN の上昇をより早く抑制しており、さらに腎組織所見の悪化もより強く抑制していた。つまり、Y-700 はアロプリノールよりも XDH 阻害効果が大きいことが示された。

以上、本論文では、アデニン過剰投与による慢性腎不全モデルをマウスにおいて新たに樹立し、このモデルでは XDH 阻害剤による治療が可能であること、尿中 L-FABP が慢性腎臓病の病態ならびに治療効果を反映したバイオマーカーであること、腎に発現した L-FABP が腎保護的に作用していること、ならびに Y-700 はアロプリノールよりも大きな XDH 阻害作用をもつことを明らかにした。

本研究は、臨床において尿中 L-FABP を測定することが慢性腎臓病の病態や治療効果を正確に把握する上で一助となりうること、また Y-700 の XDH 阻害効果をアロプリノールと比較して示したことは、今後の治療において大きく貢献すると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。