

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1271 号	氏 名	青 村 大 輝
論文審査担当者	主 査 山田 充彦 副 査 菅野 祐幸 ・ 梅村 武司 ・ 長谷川 元 (外部審査委員)		
(論文審査の結果の要旨)			
<p>ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体α型 (PPARα) は核内転写調節因子の一種であるが、様々な腎障害モデルや慢性腎臓病患者において腎臓の PPARα の発現と脂肪酸代謝が低下することが知られている。PPARα 活性化薬であるフィブラートは腎臓の近位尿細管の脂肪酸代謝を亢進させ、様々な腎障害モデルマウスにおいて腎保護作用を生じることが報告されている。しかし、フィブラートは腎機能低下を含めた有害事象を多く生じるため、実臨床において同薬を腎障害患者に投与することは不可能であった。ペマフィブラートは選択的 PPARα 修飾薬に分類される新薬であり、腎機能低下を含めた有害事象を生じにくく、また胆汁排泄される。このため、腎障害患者にも使用できる PPARα 活性化薬かつ腎保護薬である可能性が期待されるが、ペマフィブラートが実際に腎臓の脂肪酸代謝を亢進させるか、腎保護作用を持つかは検証されていない。</p> <p>そこで青村大輝は、野生型マウスにペマフィブラートを投与し、腎臓の脂肪酸代謝に対する同薬の作用を検証した。次に、脂肪酸含有ウシ血清アルブミンの腹腔内投与により、蛋白尿に伴う脂肪酸毒性と尿細管障害の関係を直接的に検証できる fatty acid overload nephropathy (FAON) モデルを作製した。これにペマフィブラートを投与し、蛋白尿に伴う脂肪酸毒性に対する同薬の効果を評価した。</p> <p>その結果、以下の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 野生型マウスでは、ペマフィブラートにより、腎組織中の脂肪酸代謝に関連する PPARα 標的遺伝子群の発現が増加する。2. FAON モデルでは著明な尿細管障害所見と尿蛋白量の増加が生じるが、これらはペマフィブラートにより軽減する。3. FAON モデルの腎臓では、遊離脂肪酸の過剰蓄積、脂肪酸代謝関連遺伝子の発現低下、ATP 量の低下、酸化ストレスバイオマーカーの増加が生じるが、これらはペマフィブラートにより軽減もしくは改善する。 <p>これらの結果により、ペマフィブラートは FAON モデルにおいて蛋白尿に伴う脂肪酸毒性による尿細管障害を軽減し、またその機序として腎臓の脂肪酸代謝改善と酸化ストレス低減が関与することが示された。本研究結果は、ペマフィブラートが腎障害患者の尿細管障害を軽減し、腎保護作用を示す可能性を示唆した。主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			