

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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)
論文題目	Pemafibrate Protects against Fatty Acid-Induced Nephropathy by Maintaining Renal Fatty Acid Metabolism (ペマフィブラートは、腎臓の脂肪酸代謝を保持することにより、脂肪酸負荷による腎障害を軽減する)
(論文の内容の要旨)	<p>〔背景と目的〕腎臓病の予後は尿管間質障害の程度と強く相関する。また腎臓病は原疾患を問わず蛋白尿が多いほど進行しやすく、蛋白尿に付随した脂肪酸が毒性を発揮して尿管間質障害を生じるといった機序が想定されている。核内転写調節因子のペルオキシソーム増殖剤活性化受容体α型 (PPARα) は近位尿管に高発現し、腎臓の脂肪酸代謝を維持する作用を持つ。慢性腎臓病患者や様々な腎障害モデル動物では腎臓の PPARα 発現と脂肪酸代謝が低下しており、これらは近位尿管の脂肪酸蓄積を誘発し、酸化ストレスやアポトーシスを介して尿管間質障害を促進させることが示唆されている。以上の背景より、腎臓の PPARα の活性化は、脂肪酸代謝の恒常性維持と脂肪酸毒性の解除を介して、腎保護的に作用する可能性がある。PPARα 活性化薬であるフィブラート系薬は脂質代謝治療薬として臨床的に使用されており、実際に、様々な腎障害モデルマウスにおいて腎臓の PPARα 活性化を介した腎保護作用を生じることが報告されている。しかし、フィブラート系薬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 モジュレーターに分類される、新規の PPARα 活性化薬である。PPARα を選択的に活性化するという特徴を持ち、従来のフィブラート系薬よりも少量で強力な脂質代謝改善作用を示す一方で、有害事象を生じにくいとされる。さらに胆汁排泄であることから腎障害の発生率が低いと考えられ、腎障害患者の PPARα を安全かつ強力に活性化し、腎保護作用を生じることが期待される。しかし、ペマフィブラートが実際に腎臓の PPARα を活性化するか、また腎保護作用を持つかは検証されていない。Fatty acid overload nephropathy (FAON) モデルは、蛋白尿に伴う脂肪酸毒性と尿管障害の関係を直接的に検証できる確立した動物実験モデルである。脂肪酸含有ウシ血清アルブミン (FFA-BSA) の大量投与によって糸球体障害のないマウスに蛋白尿を誘発し、尿中アルブミンの再吸収を介して近位尿管へ大量の脂肪酸を負荷する。また腎臓の PPARα 発現低下と脂肪酸代謝低下を伴う尿管障害を生じるため、尿蛋白に付随した脂肪酸と腎臓の脂肪酸代謝低下を介した腎臓病進展の機序の検証に適している。本研究では FAON モデルを用い、同機序による腎臓病進展に対してペマフィブラートがもたらす効果を検証した。</p> <p>〔材料および方法〕実験 1: 8 週齢の野生型の雄マウスにペマフィブラート (0.5 mg/kg/日) を 14 日間経口投与し、vehicle を投与した群と比較した。実験 2: 13 週齢の野生型の雄マウスにペマフィブラート (0.5 mg/kg/日) もしくは vehicle を 21 日間経口投与した。投与 8 日目より FFA-BSA の大量腹腔内投与を並行して 14 日間行い、FAON を生じさせた。さらに腎障害のない対照群として、vehicle の経口投与と生理食塩水の腹腔内投与を行った群を作製した。以上より、FAON モデルにペマフィブラートを投与した群 (PEM+FAON 群)、FAON モデルに vehicle を投与した群 (FAON 群)、腎障害負荷も薬剤投与も行わなかった群 (対照群) の 3 群を作製し、これらと比較した。</p> <p>〔結果〕実験 1: ペマフィブラート投与群では、血中トリグリセリド濃度の低下と HDL 濃度の上昇が認められ、また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していた。以上より、ペマフィブラートが脂質代謝改善作用を持ち、また腎臓の PPARα 活性化と脂肪酸代謝亢進を生じることが示された。実験 2: 病理学的評価において、FAON 群の腎臓では著明</p>

書式変更: インデント: 最初の行: 0 字

〔論文の内容の要旨〕

〔背景と目的〕腎臓病の予後は尿細管間質障害の程度と強く相関する。また腎臓病は原疾患を問わず蛋白尿が多いほど進行しやすく、蛋白尿に付随した脂肪酸が毒性を發揮して尿細管間質障害を生じるといった機序が想定されている。核内転写調節因子のペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 α 型 (PPAR α) は近位尿細管に高発現し、腎臓の脂肪酸代謝を維持する作用を持つ。慢性腎臓病患者や様々な腎障害モデル動物では腎臓の PPAR α 発現と脂肪酸代謝が低下しており、これらは近位尿細管の脂肪酸蓄積を誘発し、酸化ストレスやアポトーシスを介して尿細管間質障害を促進させることが示唆されている。以上の背景より、腎臓の PPAR α の活性化は、脂肪酸代謝の恒常性維持と脂肪酸毒性の解除を介して、腎保護的に作用する可能性がある。PPAR α 活性化薬であるフィブラート系薬は脂質代謝治療薬として臨床的に使用されており、実際に、様々な腎障害モデルマウスにおいて腎臓の PPAR α 活性化を介した腎保護作用を生じることが報告されている。しかし、フィブラート系薬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 PPAR α モジュレーターに分類される、新規の PPAR α 活性化薬である。PPAR α を選択的に活性化するという特徴を持ち、従来のフィブラート系薬よりも少量で強力な脂質代謝改善作用を示す一方で、有害事象を生じにくいとされる。さらに胆汁排泄であることから腎障害の発生率が低いと考えられ、腎障害患者の PPAR α を安全かつ強力に活性化し、腎保護作用を生じることが期待される。しかし、ペマフィブラートが実際に腎臓の PPAR α を活性化するか、また腎保護作用を持つかは検証されていない。Fatty acid overload nephropathy (FAON) モデルは、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確立した動物実験モデルである。脂肪酸含有ウシ血清アルブミン (FFA-BSA) の大量投与によって糸球体障害のないマウスに蛋白尿を誘発し、尿中アルブミンの再吸収を介して近位尿細管へ大量の脂肪酸を負荷する。また腎臓の PPAR α 発現低下と脂肪酸代謝低下を伴う尿細管障害を生じるため、尿蛋白に付随した脂肪酸と腎臓の脂肪酸代謝低下を介した腎臓病進展の機序の検証に適している。本研究では FAON モデルを用い、同機序による腎臓病進展に対してペマフィブラートがもたらす効果を検証した。

〔材料および方法〕実験 1: 8 週齢の野生型の雄マウスにペマフィブラート (0.5 mg/kg/日) を 14 日間経口投与し、vehicle を投与した群と比較した。実験 2: 13 週齢の野生型の雄マウスにペマフィブラート (0.5 mg/kg/日) もしくは vehicle を 21 日間経口投与した。投与 8 日目より FFA-BSA の大量腹腔内投与を並行して 14 日間行い、FAON を生じさせた。さらに腎障害のない対照群として、vehicle の経口投与と生理食塩水の腹腔内投与を行った群を作製した。以上より、FAON モデルにペマフィブラートを投与した群 (PEM+FAON 群)、FAON モデルに vehicle を投与した群 (FAON 群)、腎障害負荷も薬剤投与も行わなかった群 (対照群) の 3 群を作製し、これらと比較した。

〔結果〕実験 1: ペマフィブラート投与群では、血中トリグリセリド濃度の低下と HDL 濃度の上昇が認められ、また腎組織中の脂肪酸代謝に関連する PPAR α 標的遺伝子群の発現が増加していた。以上より、ペマフィブラートが脂質代謝改善作用を持ち、また腎臓の PPAR α 活性化と脂肪酸代謝亢進を生じることが示された。実験 2: 病理学的評価において、FAON 群の腎臓では著明な尿細管障害所見を認めたが、PEM+FAON 群では尿細管障害所見が軽度であった。また FAON 群の腎臓では脂肪酸代謝に関連する PPAR α 標的遺伝子群の発現が対照群より低下しており、腎組織中の ATP 濃度が低下していた。さらに遊離脂肪酸の過剰蓄積と脂質関連酸化ストレスバイオマーカーの増加が認められた。PEM+FAON 群の腎臓において、これら所見はいずれも軽減もしくは消失していた。以上より、ペマフィブラートは脂肪酸過剰負荷による腎臓の脂肪酸代謝異常を改善し、また過酸化脂質による酸化ストレスを低減することで、腎障害を軽減することが示された。

〔結論〕ペマフィブラートは腎臓の PPAR α 活性化を介して脂肪酸代謝改善及び酸化ストレス軽減を生じ、腎保護に寄与する可能性がある。今後、他の病態モデルや培養細胞実験を用いて、尿細管萎縮や間質線維化などの腎臓病進展機序に対する同薬の有効性評価を行うことで、さらなる腎保護作用の解明と普遍化が期待できる。