

論文題目 育薬による新規治療薬の探索および薬物投与設計の最適化に基づく慢性腎臓病に対する包括的治療戦略

審査内容

本論文は、新規慢性腎臓病 (CKD) 治療薬の探索を行うと共に、血液透析 (HD) 患者に対する薬物投与設計の最適化を試みることを目的とし、抗酸化作用に着目したノイロトロピン (NTP) 及びアセトアミノフェン (APAP) による CKD 治療薬としての有効性、並びに HD モデルラットを用いた薬物透析除去率予測に関して解析・検証した内容を主旨とする。

活性酸素種 (ROS) に対する NTP の消去能を評価した結果、直接的なラジカル消去能を有すること、HK-2 細胞を用いた検討により細胞内 ROS 産生抑制効果を示すことを見出した。5/6 腎摘出 CKD モデルラットを用いた検討により、NTP が抗酸化作用に加え、腎線維化抑制作用を有する可能性を突き止めた。線維化モデルの尿管結紮ラットを用いた検討により、NTP 投与によって直接的な ROS 消去能及び NOX4 抑制を介する抗酸化作用を観察した。また、高リン食誘発 CKD モデルマウスにおいて、NTP 投与により線維化反応が減弱し腎保護効果を示すことを示した。

ヒト臍帯静脈内皮細胞並びに 5/6 腎摘 CKD モデルラットを用い、APAP とその代謝物が ROS 産生抑制能を有すること、腎不全特異的に蓄積する APAP 代謝物が腎線維化抑制作用を介した腎保護効果を示すことを見出した。

HD モデルを用いて透析除去率に及ぼす生体内因子と分布容積について評価した結果、ラットとヒト間で薬物のタンパク結合率の種差を認め、タンパク結合率の補正によってヒトにおける薬物除去率及び最適な薬物投与設計が予測可能であることを示した。

以上の知見は、病期により多様な変動や問題点を伴う CKD に対して、新規治療薬の探索及び薬物投与設計の最適化に基づいた薬学的介入を行うことで包括的な CKD 治療戦略の提供が可能であることを示唆するものであり、独自性・新規性に優れる成果であると共に、臨床的波及効果も期待し得る知見として高く評価できる。よって本論文は博士 (薬学) の学位論文として十分値するものと判定した。

審査委員 臨床薬物動態学分野 教授 齋藤 秀之



審査委員 薬物活性学分野 教授 香月 博志



審査委員 薬学生化学分野 教授 杉本 幸彦



審査委員 遺伝子機能応用学分野 教授 甲斐 広文

