

## 大城 俊 論文審査の要旨

論文題目 慢性腎臓病の発症と進展に対する一酸化窒素デリバリーシステムの有用性評価

### 審査内容

慢性腎臓病（CKD）の合併症である腎性貧血と腎線維化は、CKD 患者の腎機能低下及び生命予後悪化の危険因子である。また、急性腎障害（AKI）の発症が CKD への移行リスクを増加させることから、AKI to CKD transition の抑止は CKD 患者数の減少とともに合併症抑制にも関係するため緊要課題であるが、これらの病態を包括的に改善する治療法は確立されていない。本論文は、アルブミンを担体とした NO デリバリーシステムであるニトロソ化アルブミン（SNO-HSA）の腎性貧血、腎線維化並びに AKI to CKD transition に対する治療効果について検証した内容を主旨とする。

ヒト腎近位尿細管上皮細胞株 HK-2 細胞及びヒト肝癌由来細胞株 HepG2 細胞に対する SNO-HSA の添加により、NO 最が持続的に増加したことから、SNO-HSA は NO の細胞内送達を可能とする薬剤であることを示した。健常ラットに対する SNO-HSA の投与により、赤血球及びヘモグロビン値が増加すること、造血効果の指標である網状赤血球数を増加させることができることが判明した。シスプラチニン誘発性腎性貧血モデルに対して SNO-HSA の投与を行った結果、対照群と比較して有意な貧血改善効果を認めた。さらに、SNO-HSA が NO による HIF 活性化を介した EPO 産生を促進することで、腎性貧血病態を改善することを見出した。

片側尿管結索（UUO）処置を行った腎線維化モデルマウスにおいて、SNO-HSA は腎臓中ヒドロキシプロリン量及びコラーゲン蓄積を低下させることで線維化を抑制することを確認した。SNO-HSA は UUO 処置による上皮間葉転換関連因子の発現変動及び微小血管の脱落を抑制することを見出した。SNO-HSA は腎線維化病態におけるコラーゲン蓄積を抑制することに加え、筋線維芽細胞への形質転換、炎症、酸化ストレス及び線維化因子の発現変動といった病態形成過程を改善することを見出した。

マウスの両腎動静脈をグランプして作成した虚血性 AKI to CKD transition モデルマウスにおいて、SNO-HSA 投与により間質コラーゲン蓄積及び  $\alpha$ -SMA の発現増加が抑制されること、線維化促進因子 TGF- $\beta$ 、CTGF 及び MMP-9 発現量の増加が抑制された一方で、EPO mRNA 発現量が増加することを示した。SNO-HSA は AKI から CKD へと移行する病態イベントを包括的に改善可能であることを示した。SNO-HSA は HK-2 細胞における p-AMPK、Nrf2 及び HO-1 の発現を誘導すること、AMPK 阻害剤により、SNO-HSA の p-AMPK 及び HO-1 発現増加が阻害されたことから、SNO-HSA は AMPK/HO-1 シグナル経路を活性化すること、SNO-HSA が p-AMPK の誘導を介して PGC-1  $\alpha$  発現を増加させることを見出した。

以上の知見は、CKD の発症及び病態進展過程を包括的に治療可能な新規治療薬を開発するまでの有用な基盤情報になるものであり、新規性・独創性に優れる成果であるとともに臨床的な波及効果も将来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 斎藤 秀之



審査委員 薬物活性学分野 教授 香月 博志



審査委員 薬物治療学分野 准教授 鬼木 健太郎

