

早田 学 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

進行性慢性腎不全に対するセリンプロテアーゼ阻害剤の効果

(Effect of a serine protease inhibitor on the progressive chronic renal failure)

近年患者数の著しい増加を見せている慢性腎不全は、高血圧、タンパク尿、炎症反応などの病態が複雑に絡み合って進行する。腎代替療法が必要な末期腎不全への進行を抑制する治療薬として、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の抑制剤が使用されているが十分とはいえ、新たな薬物療法の確立が必要である。腎機能の調節や炎症反応にセリンプロテアーゼが関与していることから、セリンプロテアーゼ阻害剤の慢性腎不全治療への応用が期待される。経口セリンプロテアーゼ阻害剤であるメシル酸カモスタットが、高食塩負荷ダール食塩感受性ラットにおいて腎保護効果を示した経験に照らして、申請者は、メシル酸カモスタットの慢性腎不全に対する作用を、ネフロン数を減らす6分の5腎摘出ラットモデルを用いて検討した。

メシル酸カモスタットは、尿タンパク量及び血清クレアチニン値を改善させた。また、糸球体ポドサイトタンパク質であるネフリンやシナプトポジンの減少の改善及び炎症性サイトカインやコラーゲン線維の産生抑制を伴って、糸球体硬化と尿細管間質線維化を改善した。さらに、NADPHオキシダーゼ成分の遺伝子発現を抑制して、活性酸素種産生と過酸化タンパク質量を低下させた。

申請者はこれらの結果から、メシル酸カモスタットは抗タンパク質尿、抗炎症、抗酸化ストレスおよび抗線維化作用を発揮して腎不全の進行を遅れさせる有効な治療薬となり得ると推察した。

審査においては、6分の5腎摘出モデルにおける腎組織内の主な障害部位に関する病理組織観察像と症状の相関性、糸球体高血圧症などの糸球体血行動態の変化の寄与、腎不全の程度や全身への症状の波及の程度から見た場合の観察期間の長さの妥当性、メシル酸カモスタットの抗酸化作用を介したポドサイト障害抑制効果から見て作用対象と推定される細胞、活性酸素種産生酵素及びプロテアーゼ、臨床応用を考慮した場合の実験におけるメシル酸カモスタット投与時期と投与量の妥当性、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系抑制剤や抗NF- κ B製剤の効果との比較、タンパク尿の程度と血清クレアチン濃度やクリアランス能の予後予測に関する比較などについて質問がなされ、おおむね満足のいく回答が得られた。

本研究は、慢性腎不全に対してセリンプロテアーゼ阻害剤が新たな治療薬の候補になり得ることを提示したことで学位に相応しい研究であると評価された。

審査委員長 分子病理学担当教授

山本哲郎