

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	井上 賢紀
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項 2 項該当		
論文題目 The Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat Suppresses the Progression of IgA Nephropathy, Possibly via Its Anti-Inflammatory and Anti-Fibrotic Effects in the gddY Mouse Model (Xanthine Oxidase 阻害剤 Febuxostat は、gddY マウスモデルにおける抗炎症作用および抗線維化効果を介して IgA 腎症の進行を抑制する)			
論文審査担当者			
主査	教授	正木 崇生	印
審査委員	教授	松原 昭郎	
審査委員	准教授	金子 雅幸	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>IgA 腎症は、腎糸球体における IgA の沈着を特徴とする腎疾患である。IgA 腎症の成因には不明な部分が多く残されているが、糸球体への IgA 沈着による炎症と、それに引き続く線維化が病態の進展に関与していると考えられている。IgA 腎症は局所的な慢性炎症を引き起こし、糸球体損傷および濾過機能などの腎機能の障害を引き起こすことが知られている。現在、IgA 腎症の決定的な治療法はなく、血圧制御およびステロイド等の抗炎症薬の使用によりその進行を妨げることが基本的な治療戦略となっている。</p> <p>キサンチンオキシダーゼ (XO) 阻害薬は、高尿酸血症および痛風の治療薬であるが、腎保護効果があることが近年報告されている。そこで学位申請者は本研究で、IgA 腎症モデルマウスに生じる腎障害に対して、XO 阻害薬フェブキソスタット (Feb) の効果を検討した。</p> <p>学位申請者は本研究で、IgA 腎症モデルマウスとして gddY マウスを用いた。gddY マウスは従来より実験に使用されている IgA 腎症モデルマウスである HIGA マウスとは異なり、糸球体 IgA 沈着の早期発症および血尿以外の臨床病理学的異常を示し、ヒト IgA 腎症の特徴に類似した症状を示す。学位申請者は本研究で、gddY マウスに、8 週間 Feb を投与し腎機能と腎組織の解析を行った。</p> <p>学位申請者が gddy マウスに、8 週間 Feb を投与したところ、Feb 投与群では非投与群に比べて血清クレアチニン値が改善し、尿中アルブミン/クレアチニン比で改善の傾向が認められた。</p> <p>次に学位申請者が腎病理所見を観察したところ、Feb 非投与群では糸球体内及び間質で線維化マーカーであるコラーゲンIVやフィブロネクチンの発現上昇が認められたが、投与群では改善していた。学位申請者が糸球体硬化スコアについても検討を行ったところ、Feb 投与群では非投与群に比べて糸球体硬化スコアが改善する傾向が見られた。これらの結果より、XO 活性の阻害及び尿酸量の減少が IgA 腎症の進展を抑制する可能性が示唆された。</p> <p>XO によって惹起される炎症反応の経路として活性酸素による酸化ストレスとインフラマソームによる IL-1<math>\beta</math> 産生促進の 2 つが知られている。そこで XO 阻害薬が IgA 腎症の進展を抑制する機序について学位申請者が検討を行ったところ、IL-1<math>\beta</math></p>			

や MCP-1 の mRNA 量も Feb 投与群では有意に減少した。一方で小胞体ストレスマーカーである CHOP の mRNA 量や酸化ストレス指標に変化は見られなかった。

以上の結果から、本論文は、IgA 腎症の発症に対する XO 阻害薬の腎保護効果を明らかにした。学位申請者は XO 阻害薬が腎臓において炎症とその結果生じる線維化を抑制する事で腎不全の進展を抑制していることを明らかにした。この報告は Feb が IgA 腎症における新たな治療薬となる可能性を世界に先駆けて報告するものであり、また糖尿病性腎症などの慢性腎不全を引き起こす疾患に対して Feb が有効であることを示唆した点で高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が井上賢紀に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。