

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第 号	氏 名	森 田 伸 也
<p>論文審査担当者 主 査 泌尿器科学 大 家 基 嗣 臨床薬剤学 谷川原 祐 介 内科学 伊 藤 裕 外科学 黒 田 達 夫 学力確認担当者：岡野 栄之 審査委員長：谷川原 祐介 試問日：2021年 1月25日</p>			
<p>(論 文 審 査 の 要 旨)</p> <p>論文題名：Dehydroxymethylepoxyquinomicin, a novel nuclear factor-κB inhibitor, prevents the development of cyclosporine A nephrotoxicity in a rat model (新規NF-κB阻害剤であるデヒドロキシメチルエポキシキノマイシンは、ラットモデルにおけるシクロスポリン腎症の進展を抑制する)</p> <p>シクロスポリン (cyclosporine A:CsA) は臓器移植において重要な免疫抑制剤であるが、慢性CsA腎症は腎移植において長期生着を阻む。CsA腎症の腎皮質でNuclear factor-κB (NF-κB) が活性化している報告がある。本研究では、ラットCsA腎症モデルにおいて選択的NF-κB阻害剤であるデヒドロキシメチルエポキシキノマイシン (dehydroxymethylepoxyquinomicin:DHMEQ) の効果につき検討した。DHMEQはCsA投与ラットの腎臓で、NF-κB活性化を抑制し、機能的、組織学的障害を軽減した。また、CsAは尿中蛋白流出を抑制するが、DHMEQはその効果を変えなかった。</p> <p>審査では、CsAは蛋白尿抑制効果があるがDHMEQはどうかと質問された。DHMEQはCsAによる蛋白尿抑制効果を変えないといえるが、DHMEQ自体に蛋白尿抑制効果があるとはいえないと回答された。DHMEQと他のNF-κB阻害剤の違いにつき質問された。他のNF-κB阻害剤はIκBキナーゼを阻害するものが多いが、DHMEQはNF-κB構成要素と結びつきDNA結合を阻害し核内移行を抑えると回答された。CsAの投与量、血中濃度、および臨床使用量との比較につき質問された。CsA血中濃度は測定していないが、15mg/kgは文献で慢性CsA腎症モデル作製時使用される濃度になっていること、臨床腎移植では移植時は9-12mg/kg、維持期は5mg/kgであるので、維持期より高い濃度で設定されていると回答された。CsAがなぜ尿細管上皮細胞でNF-κBを活性化させるのかと質問された。本研究では、免疫染色で腎皮質の尿細管上皮細胞でNF-κBが活性化しているのを確認したが、Nuclear factor of activated T-cells (NF-AT) の活性を抑えるCsAの作用との関連は、今後の検討課題であると回答された。CsAの蛋白尿抑制効果の理由につき質問された。T細胞活性化を阻害しサイトカイン産生を抑えることと、糸球体たこ足細胞のアクチン細胞骨格を安定化することが考えられると回答された。今回のモデルの糸球体所見につき質問された。光学顕微鏡では糸球体に明らかな変化は確認できなかったと回答された。DHMEQの臨床応用について質問された。DHMEQはそれ自体難水溶性であり、水溶製剤化を含め現在開発中であると回答された。CsA腎症では、輸入細動脈の収縮が起こるとされるが、本研究で対象とした尿細管上皮細胞との関連はどうかと質問された。尿細管上皮細胞でNF-κBが活性化されていることと、輸入細動脈の収縮との関連の解明は今後の課題であると回答された。今回のモデルは、慢性CsA腎症といえるのかと質問された。腎臓組織が慢性CsA腎症と似た病理像となるモデルである。今後、長期にわたりCsAを投与し、より実際の慢性CsA腎症に近いモデルを作り検討することが提案された。今回のモデルでの尿細管萎縮や細動脈硝子化について質問された。確認はできるが有意な変化とはいえないと回答された。</p> <p>以上、本研究では、DHMEQがCsA投与ラットの腎臓でNF-κB活性化を抑制し、機能的、組織学的障害を軽減することが示された。免疫抑制効果もあるDHMEQが臓器移植での慢性CsA腎症の抑制につながる可能性を示した点で有意義な研究であると評価された。</p>			