



Title	腎臓における器質的障害と尿中D/L-アミノ酸比の変動に関する相関解析
Author(s)	福田, 幸祐
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/105403
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨

氏 名 (福 田 幸 祐)	
論文題名	腎臓における器質的障害と尿中D/L-アミノ酸比の変動に関する相関解析
論文内容の要旨	
第1章 緒論 慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease; CKD）は世界的に急速に増加している死因の一つであり、依然として優先的に解決すべき社会的課題である。腎障害の評価においては、腎機能の定量的評価に加えて、器質の状態のタイムリーな把握が極めて重要である。腎臓の器質的障害の評価には一般に腎生検が用いられるが、これは外科的手技を伴い、施術禁忌の症例もあるため、全ての腎障害患者に対して容易に適応できる手法ではない。したがって、腎臓の器質の状態の評価には、実施が容易で身体的負担が少ない非侵襲的な評価方法が望ましいと考えられる。 近年L-アミノ酸の光学異性体であるD-アミノ酸と腎障害との関連を示す報告が増え、D/L-セリン比が既存の腎障害マーカーよりも早期に変化することが報告されている。従来の腎障害マーカーは腎機能評価に用いられるが、一方で器質的障害の検出には限界がある。また、D-アミノ酸またはD/L-アミノ酸比と腎臓における特定の器質的变化との関係を研究した報告は限定的である。本博士研究では、腎障害時におけるD/L-アミノ酸比の変動と腎臓の病理組織学的変化との相関を解析することにより、尿細管障害の定量的指標となりえるD/L-アミノ酸比を同定することを目的とした。	
第2章 シスプラチンを用いた腎障害モデルラットにおけるD/L-アミノ酸比の変動解析 腎障害性薬剤であるシスプラチンを用いて薬剤性腎障害モデルラットを作製し、血漿および尿中のD/L-アミノ酸比を評価した。その結果、媒体対照群と比較して、血漿中のD/L-アミノ酸比には変動が認められなかった一方、4種類の尿中D/L-アミノ酸比には有意な変動が認められた。また、血漿中及び尿中で認められたD/L-アミノ酸比を対象とし、両試料間における変動の相関を解析した。その結果、投与期間の経過に伴い血漿中と尿中のD/L-アミノ酸比の相関が低下することが明らかとなった。腎障害時のD/L-アミノ酸比は尿中でより変動が生じたことから、D/L-アミノ酸比の評価には、血漿よりも尿試料がより適していることを確認できた。	
第3章 5/6腎臓摘出モデルラットを用いた尿中D/L-アミノ酸比と腎障害の相関解析 慢性腎臓病モデルとして広く用いられる5/6腎臓摘出モデルラットは、施術後の時間経過に伴い腎障害が重篤化する特徴を有する。本章では、第2章の知見を踏まえ、尿中D/L-アミノ酸比と腎障害時の腎臓の病理組織学的所見との関連を検討した。尿中D/L-アミノ酸比の中で、D/L-Ala比、D/L-Glu比及びD/L-Gln比の変動が、腎障害所見の一つである尿細管拡張と良好な相関を示すことを確認した。尿細管拡張は腎障害進行の特徴的な病理所見であり、腎臓の器質的障害の評価の上で、重要な所見である。本実験結果から、尿中D/L-Ala比、D/L-Glu比及びD/L-Gln比を評価することで、非侵襲的に尿細管拡張を検出できる可能性が示された。	
第4章 総括と展望 本研究では、D/L-アミノ酸比と腎臓の器質的障害の一種である尿細管拡張との相関を示すことができ、尿細管障害の定量的指標となりえるD/L-アミノ酸比を同定することができた。本結果により、腎臓における器質的障害をタイムリーかつ非侵襲的に評価する新たな手法の構築が可能となると考えられた。また、臨床で腎生検が禁忌となる場合においても、D/L-アミノ酸比を評価することで尿細管障害を把握することが可能となる。さらに、D/L-アミノ酸比の変動が特定の病態に関連する場合には、治療方針の立案にも寄与し得ると考えられた。今後は、本研究で得られた知見を基盤として、D/L-アミノ酸比を用いた腎障害評価法のさらなる精緻化を進めることで、侵襲的手法に依らない腎臓の器質的障害を評価可能とし、腎障害の早期検出、治療方針の立案、さらには腎臓病患者への新たな治療機会の提供に貢献することが期待できる。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (福田 幸祐)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	福崎 英一郎
	副 査	教授	内山 進
	副 査	教授	渡邊 肇
論文審査の結果の要旨 本研究は、腎障害時における尿細管障害の定量的指標となり得る D/L-アミノ酸比を同定している。腎障害評価では、腎機能に加え器質的状態の評価が重要である。しかし、従来の腎機能障害マーカーでは器質的变化を鋭敏に捉えにくく、また、器質評価に標準的に用いられる腎生検は侵襲的手法であり、全ての腎障害患者に対して容易に適応できる手法ではないことが課題となっている。近年、D/L-アミノ酸比と腎機能障害に関する報告がなされる一方、器質的障害との報告は限定的である。そこで本研究では、尿細管障害の定量的指標となり得る D/L-アミノ酸比の同定を目的に、非臨床動物モデルを用いた段階的な検証を行っている。 第 1 章では、CKD が世界的に重大な公衆衛生課題であること、腎病態評価における器質的評価の重要性を説明している。また、現況の腎臓の器質的評価の課題並びに腎障害評価における D-アミノ酸の活用に関して整理し、本研究の目的として、腎障害時における尿細管障害の定量的指標となり得る D/L-アミノ酸比の同定を掲げている。 第 2 章では、シスプラチン誘発性腎障害モデルラットを用い、血漿及び尿中の D/L-アミノ酸比の変動を評価している。シスプラチンによる腎障害時、血漿中 D/L-アミノ酸比では有意な変化が認められない一方で、尿中では 4 種類の D/L-アミノ酸比に有意な変動を確認している。また、ピアソンの積率相関係数を用いた血漿及び尿試料間の相関解析にて、血漿中及び尿中の D/L-アミノ酸比の変動は、シスプラチンの投与期間経過に伴い相関係数が低下することを見出している。これらの結果から、腎障害時の評価試料として尿がより適していることを示している。 第 3 章では、CKD モデルとして知られる 5/6 腎臓摘出モデルラットを評価に用い、尿中 D/L-アミノ酸比と腎臓の病理組織学的所見の重症度との相関を検証している。病理組織学的所見と尿中の各 D/L-アミノ酸比について、スピアマンの順位相関係数及び ROC 曲線解析を用いることで、腎障害進行の特徴的所見の一つである尿細管拡張と D/L-Ala 比、D/L-Glu 比及び D/L-Gln 比が良好に相関することを確認している。この結果から、腎臓の尿細管拡張を非侵襲的に検出し得る有力な候補指標となる可能性を提示している。 第 4 章では、本研究の成果を総括している。本研究は、腎障害モデルを用いて腎障害時の D/L-アミノ酸比の評価には尿試料がより適切であることを明らかにし、また、D/L-Ala 比、D/L-Glu 比及び D/L-Gln 比が腎臓での尿細管拡張を非侵襲的に評価できる新規バイオマーカーとなる可能性を実験的に示している。 以上のように、本論文研究は D/L-アミノ酸比を基盤とした非侵襲的な腎臓の器質的評価という新たな知見を提示しており、腎障害治療への一助となるものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。			