



|              |                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | Use of xanthine oxidase inhibitor febuxostat inhibits renal interstitial inflammation and fibrosis in unilateral ureteral obstructive nephropathy                                                                  |
| Author(s)    | 大森, 弘基                                                                                                                                                                                                             |
| Citation     | 大阪大学, 2012, 博士論文                                                                                                                                                                                                   |
| Version Type |                                                                                                                                                                                                                    |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/59054">https://hdl.handle.net/11094/59054</a>                                                                                                                                |
| rights       |                                                                                                                                                                                                                    |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#">ご参照ください</a> 。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

|               |                                                                                                                                                                                                                |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名           | おおもりひろき<br>大森 弘 基                                                                                                                                                                                              |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 (医学)                                                                                                                                                                                                       |
| 学 位 記 番 号     | 第 2 5 0 9 4 号                                                                                                                                                                                                  |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平成 24 年 3 月 22 日                                                                                                                                                                                               |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当<br>医学系研究科内科系臨床医学専攻                                                                                                                                                                            |
| 学 位 論 文 名     | Use of xanthine oxidase inhibitor febuxostat inhibits renal interstitial inflammation and fibrosis in unilateral ureteral obstructive nephropathy<br>(新規キサンチンオキシダーゼ阻害剤フェブキソスタットは一側尿管結紮モデルでの腎尿細管間質の炎症と線維化を抑制する) |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 楽木 宏実<br>(副査)<br>教 授 熊ノ郷 淳 教 授 野々村祝夫                                                                                                                                                               |

## 論 文 内 容 の 要 旨

## 〔 目 的 〕

近年増加する慢性腎臓病 (CKD) の進行に共通する因子として間質線維化が注目されている。高尿酸血症やXanthine Oxidoreductase (XOR) 活性と間質線維化の関係については未だ不明な点が多い。新規XOR阻害薬febuxostat (Feb) の腎組織傷害に対する保護効果とその機序を、酸化ストレスによる炎症細胞浸潤や間質線維化の面から検討した。

## 〔 方 法 ならびに 成 績 〕

血清尿酸値が上昇しない一側尿管結紮 (UUO) モデルラットの腎尿細管間質の炎症と線維化へのFebの効果を検討した。ラットを3群 (開腹のみ: S, UUOのみ: U, UUO+Feb治療群: U+F) に分け、U+F群ではUUO作成前日よりFeb 10mg/kg/dayを連日投与し、1, 4, 14日後に血清と腎組織を採取。XO活性は1日後のU群結紮腎では変化が見られなかったが、4日後で亢進 (vs S, 4. 2倍)。一方、U+F群では1, 4日後では100%の活性抑制を認めた。

1日後のU群結紮腎でのMCP-1, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  mRNA発現誘導はU+F群で発現が抑制され、さらに酸化ストレスマーカーであるニトロチロシンはU+F群での抑制 (vs U,  $p<0.001$ ) を認め、マクロファージ浸潤との関連が推定された。

4日後のU群結紮腎の間質マクロファージ (M $\phi$ ) 浸潤と線維化進展マーカーである平滑筋 $\alpha$ アクチン (SM $\alpha$ A) 発現は、U+F群で抑制 (M $\phi$ : vs U,  $p<0.001$ , SM $\alpha$ A: vs U,  $p<0.01$ ) され、14日後のSirius-Red染色陽性線維化もU+F群で抑制 (vs U,  $p<0.01$ ) された。

## 〔 総 括 〕

Febuxostatは高尿酸血症を伴わないUUOモデルラットの腎間質線維化進展を抑制した。Febuxostatによる酸化ストレスの抑制が、MCP-1の発現抑制を介して炎症細胞浸潤を抑制したことがその要因として考えられ、腎不全条件下における腎線維化抑制に有効な新しい腎疾患治療薬としての可能性が示された。

## 論文審査の結果の要旨

近年、慢性腎臓病 (CKD) 進行の共通因子として間質線維化が注目されているが、Xanthine Oxidoreductase (XOR) 活性とCKD進展の関係は未だ不明な点が多い。今回我々は新規XOR阻害薬febuxostat (Feb) の腎組織傷害に対する保護効

果とその機序を、酸化ストレスによる炎症細胞浸潤や間質線維化の面から検討した。一側尿管結紮 (UUO) ラットを腎間質線維化モデルとして用い、モデル作成1日前からFeb 10mg /kg /dayを連日経口投与したFeb投与 (F) 群と非投与 (C) 群間で分子生化学的に比較検討した。酸化ストレスマーカーnitrotyrosine、腎実質傷害に関わる間質へのマクロファージ浸潤・MCP-1, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12 $\beta$  のmRNA発現、腎線維化に関わるSM $\alpha$ A蛋白・mRNA発現及びTGF- $\beta$ , TypeI collagen mRNA発現と線維性コラーゲン沈着がF群でいずれも抑制された。本研究によりXO阻害がCKDの新規かつ有効な治療ターゲットであることが示され、本学学位を申請するに値すると考えられる。