

Title	Febuxostat suppressed renal ischemia-reperfusion injury via reduced oxidative stress
Author(s)	津田, 秀年
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59798
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 >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏 名	津 田 秀 年
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 2 5 9 5 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Febuxostat suppressed renal ischemia-reperfusion injury via reduced oxidative stress. (新規 Xanthine oxidoreductase 阻害剤 Febuxostat は酸化ストレス抑制を介し腎虚血再灌流障害を軽減する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 高原 史郎 (副査) 教 授 野々村 祝夫 教 授 熊ノ郷 淳

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的(Purpose)〕

Renal ischemia-reperfusion (I/R) injury is unavoidable during kidney transplantations and leads to both early and long-term graft dysfunction. During I/R injury, the burst of reactive oxygen species (ROS) can trigger the inflammation and the tubular cell injury. Febuxostat is a novel selective inhibitor of xanthine oxidoreductase (XOR), approved for treating hyperuricemia. As XOR is a critical source of ROS, inhibition of XOR could be a therapeutic target for I/R injury. Therefore, we performed this study to test the therapeutic effect of febuxostat on renal I/R injury.

〔 方法ならびに成績(Methods/Results)〕

To test the protective effect of febuxostat, uninephrectomized Sprague-Dawley rats received vehicle or febuxostat at a dose of 10 mg/kg body weight orally 24 hour and 60 min prior to I/R injury. Renal I/R injury were induced by clamping the left renal artery for 45 min. At 24 hours after reperfusion, serum and kidney samples were harvested.

Febuxostat significantly suppressed XO activity, and thereby reduced oxidative stress, assessed by nitrotyrosine, thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) and urine 8-isoprostane. Several studies have indicated that oxidative stress induces ER stress. Therefore, the expression of ER stress-related genes in kidney tissues was measured 4 hrs after I/R. RT-PCR demonstrated that marked elevation in GRP-78, ATF4, and CHOP levels were observed in the vehicle-treated I/R injured rats. In contrast, I/R injury-induced ER stress was suppressed in the febuxostat treated group.

Vehicle-treated I/R injured rats exhibited elevated serum creatinine and UN, which were significantly blunted in febuxostat-treated I/R injured rats. Histological analysis revealed that febuxostat-treated rats showed

less tubular injury and interstitial fibrosis with reductions in ED1-positive macrophage infiltration and TUNEL positive tubular cells compared to vehicle-treated rats.

〔総括(Conclusion)〕

In conclusion, our results show that XOR activity contributes to the progression of renal interstitial injury by modulating oxidative stress. Our observations support the current pathological concept that, in addition to hyperuricemia, increased XO activity itself may play important roles in the progressive renal injury, and a novel XOR inhibitor, febuxostat, may be a therapeutic tool for progressive renal injury.

論文審査の結果の要旨

Febuxostatは既に高尿酸血症治療薬として認可された選択的にxanthine oxidoreductase(XOR)を阻害する薬剤である。本研究はXOR阻害による抗酸化作用に着目し、腎虚血再灌流障害ラットに対するFebuxostatの治療効果を検討したものである。Febuxostat投与により、腎組織におけるXOR活性は低下し、それに伴って酸化ストレスも減少していた。またFebuxostatは炎症性サイトカインの発現を低下させ、マクロファージ浸潤を抑制した。さらにTGF- β 発現の低下を介し、間質における形質転換を抑制した。酸化ストレスにより誘導される小胞体ストレスの検討を行ったところ、小胞体ストレス関連遺伝子 (GRP-78, ATF4, CHOP) の発現がFebuxostat投与により抑制され、尿細管障害も軽減していた。

本研究は、新規XOR阻害剤Febuxostatが腎虚血再灌流障害に対して有効であることを示し、将来的な臨床的治療に結びつく研究として高く評価できるため、学位論文に値すると考える