



Title	食塩感受性Dahl ratにおけるグアニレートシクラーゼの心および腎保護効果に関する研究
Author(s)	大石, 昇平
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/69515
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 (大石 昇平)	
論文題名	食塩感受性Dahl ratにおけるグアニレートシクラーゼの心および腎保護効果に関する研究
論文内容の要旨	
<p>心不全病態において、腎機能は独立した予後規定因子であり、心機能悪化の原因ともなり得ることから、心臓・腎臓の両方を保護する治療法の開発が望まれる。Natriuretic peptide (NP) – Guanylate cyclase-A (GC-A)系の慢性的な活性化は心・腎に対し保護的に働く可能性が遺伝子改変動物を用いた検討などから示されており、慢性心不全治療薬の分子標的として非常に有望であると考えられる。しかし、native NPは生体内で速やかに分解されることから慢性疾患への応用には至っていない。最近になってNPの半減期を延長する試みが幾つか報告されており、中でもTDTはNPの分解を分解するNeutral endo peptidase (NEP)に対し耐性を有することが示された。しかし、詳細な薬理プロファイリングおよび治療的慢性投与時の心・腎保護作用については未知のままである。そこで、Long-acting GC-A activatorの慢性投与による心・腎不全に対する治療ポテンシャルを明らかにし、さらにそのメカニズムを見出す目的で、TDTを用いて研究を行った。</p> <p>まず、in vitroおよびin vivoでの薬理学的検討から、TDTはGC-Aに対するフルアゴニストであり、NEP耐性獲得によりhuman atrial natriuretic peptide (hANP)と比べ大幅に作用時間が延長していることを示した。次に、食塩感受性Dahl (DS)ratに対し、高血圧および心・腎機能の悪化が認められた段階からhANPもしくはTDTを1日2回皮下投与し、8週間連投したところ、TDTは用量依存的に食塩負荷による心および腎機能の悪化を抑制した。さらに、降圧および利尿効果が見られない低用量から糸球体中のpodocyte障害を抑制し、その効果はhANPと比べ強力であった。このことから、GC-A はpodocyteに対し直接的に障害を抑制する作用を有し、Long-actingとなることでその作用が増幅されることが示唆された。そこで、podocyteの恒常性維持に重要なtransient receptor potential canonical 6 (TRPC6)に着目し、TDTの薬効薬理作用への関与について探索した。DS ratにおいて、糸球体におけるTRPC6のタンパク発現量は食塩負荷により増加したが、TDTの連投により抑制され、その効果はhANPよりも大きかった。加えて、DS ratより単離・培養したpodocyteに対し、TDTは直接的に作用し、ATPにより惹起されるTRPC依存的なカルシウムの細胞内への流入を抑制した。</p> <p>以上より、Long-acting GC-A activatorの慢性投与により心・腎保護効果が発現することが初めて示され、その腎保護効果についてはTRPC6の活性調整を介したpodocyteに対する直接的作用の関与が示唆された。本研究成果により、Long-acting GC-A activatorの創薬研究開発が発展し、新規心・腎不全治療薬として臨床応用されることを期待したい。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (大 石 昇 平)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	藤 尾 慈
	副 査	教授	八 木 清 仁
	副 査	教授	橋 本 均

論文審査の結果の要旨

本研究は、体内安定性が高い人工ナトリウム利尿ペプチドTDTによりグアニレートシクラーゼを持続的に活性化することが、心臓および腎臓に及ぼす作用を検討した研究である。具体的には、食塩感受性Dahl ratに対してTDTを投与し、食塩負荷による心機能障害、腎障害に対する作用を検討した。その結果、TDT投与により、これらの臓器障害が血圧非依存的に抑制されることを示した。本研究は以下の2点において、独創性を有する；

1) 従来知られているナトリウム利尿ペプチドは、分解酵素により急速に活性を失うため、慢性的な心疾患、腎疾患の治療に用いることは考慮されてこなかったが、申請者は、分解酵素抵抗性のナトリウム利尿ペプチドを用いることにより、慢性疾患に対する治療法となり得ることを示した点。

2) 安定性が高いナトリウム利尿ペプチドは、podocyteのTRPC6を抑制し、従来のナトリウム利尿ペプチドと比して顕著に腎保護効果を示すことから、新たな腎保護メカニズムを有する医薬品となり得ることを示した点。

以上、本研究の成果は、心および腎保護効果を有する医薬品の開発に新たな戦略を提案するものであり、博士（薬科学）の学位論文に値するものと認める。