

# 学位論文の要旨

氏名 日高 幸浩

## 〔題名〕

### Renoprotective Effects of Laxative Linaclotide: Inhibition of Acute Kidney Injury and Fibrosis in a Rat Model of Renal Ischemia-Reperfusion

(緩下剤リナクロチドの腎保護効果：腎虚血再灌流モデルラットにおける急性腎傷害および線維化の抑制)

## 〔要旨〕

腎虚血再灌流傷害 (I/R) は移植腎の組織損傷を引き起こし、急性腎傷害 (AKI) や慢性移植片機能不全へと進行することがあり、移植片喪失などの移植成績に重大な影響を及ぼす重要な因子である。リナクロチドは、緩下剤として臨床で使用されているグアニル酸シクラーゼ C 作動薬であり、最近、マウス慢性腎臓病 (CKD) モデルにおいて腎保護作用を示すことが確認された。本研究では、リナクロチドが I/R による AKI に対してどのような治療効果を示すかを、他の緩下剤と比較し、ラット I/R モデルを用いて評価した。研究結果として、リナクロチド以外の緩下剤では改善なく、リナクロチドのみ血清クレアチニン値が有意に低下し、腎機能の改善が認められた。HE 染色にて尿細管傷害が改善されたことを確認した。また、シリウスレッド染色・ヒドロキシプロリン法において、治療群では有意にコラーゲンの沈着が少なく、線維化が抑制されていることが確認された。さらに分析したところ、TGF- $\beta$  および関連する線維化マーカーである  $\alpha$ -SMA、MMP2、TIMP1 の発現が低下しており、リナクロチドによる線維化 TGF- $\beta$  経路のダウンレギュレーションが示唆された。さらに、I/R 傷害の 1 日後、リナクロチドはマクロファージの浸潤を著しく減少させ、TNF、IL-1 $\beta$ 、IL-6 などの重要な炎症性サイトカインを抑制した。これらの結果から、リナクロチドは、すでに臨床での安全性が確立されており、ドラッグリポジショニングの観点からも、緩下剤としての役割を超え、腎移植における I/R による腎損傷の治療的介入としての有用性があることが示唆される。さらに、AKI や CKD の原因に関わらず、透析や移植療法を受ける患者の管理において、緩下剤の選択に対する実用的な洞察を提供する可能性がある。

## 作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

令和 6年 6月 3日

報告番号	医博甲第 <b>1710</b> 号	氏名	日高 幸浩
論文審査担当者	主査教授	宮本 達雄	
	副査教授	太田 康晴	
	副査教授	白石 晃司	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Renoprotective Effects of Laxative Linaclotide: Inhibition of Acute Kidney Injury and Fibrosis in a Rat Model of Renal Ischemia-Reperfusion (緩下剤リナクロチドの腎保護効果：腎虚血再灌流モデルラットにおける急性腎傷害および線維化の抑制)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Renoprotective Effects of Laxative Linaclotide: Inhibition of Acute Kidney Injury and Fibrosis in a Rat Model of Renal Ischemia-Reperfusion (緩下剤リナクロチドの腎保護効果：腎虚血再灌流モデルラットにおける急性腎傷害および線維化の抑制) (著者：Yukihiro Hitaka, Naohito Isoyama, Shunya Tsuji, Takeshi Honda, Yuki Nakayama, Mitsuhiro Yamaguchi, Kimihiko Nakamura, Hiroshi Hirata, Koji Shiraishi, Masataka Asagiri) Biochemical and Biophysical Research Communications Vol.709 doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.149709 (2024年4月掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>腎虚血再灌流傷害 (I/R) は移植腎の組織損傷を引き起こし、急性腎傷害 (AKI) や慢性移植片機能不全へと進行することがあり、移植片喪失などの移植成績に重大な影響を及ぼす重要な因子である。リナクロチドは、緩下剤として臨床で使用されているグアニル酸シクラーゼ C 作動薬であり、最近、マウス慢性腎臓病 (CKD) モデルにおいて腎保護作用を示すことが確認された。本研究では、リナクロチドが I/R による AKI に対してどのような治療効果を示すかを、他の緩下剤と比較し、ラット I/R モデルを用いて評価した。研究結果として、リナクロチド以外の緩下剤では改善なく、リナクロチドのみ血清クレアチニン値が有意に低下し、腎機能の改善が認められた。HE 染色にて尿細管傷害が改善されたことを確認した。また、シリウスレッド染色・ヒドロキシプロリン法において、治療群では有意にコラーゲンの沈着が少なく、線維化が抑制されていることが確認された。さらに分析したところ、TGF-<math>\beta</math> および関連する線維化マーカーである <math>\alpha</math>-SMA、MMP2、TIMP1 の発現が低下しており、リナクロチドによる線維化 TGF-<math>\beta</math> 経路のダウンレギュレーションが示唆された。さらに、I/R 傷害の1日後、リナクロチドはマクロファージの浸潤を著しく減少させ、TNF、IL-1<math>\beta</math>、IL-6 などの重要な炎症性サイトカインを抑制した。これらの結果から、リナクロチドは、すでに臨床での安全性が確立されており、ドラッグリポジショニングの観点からも、緩下剤としての役割を超え、腎移植における I/R による腎損傷の治療的介入としての有用性があることが示唆される。さらに、AKI や CKD の原因に関わらず、透析や移植療法を受ける患者の管理において、緩下剤の選択に対する実用的な洞察を提供する可能性があると考えられ、学位論文として十分に価値あるものと認められた。</p>			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。