

(様式 17)

## 学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 西川 幹人

主査 教授 生駒 一憲  
審査担当者 副査 教授 田中 真樹  
副査 教授 筒井 裕之  
副査 教授 松居 喜郎

### 学位論文題名

Exercise capacity in chronic kidney disease

(慢性腎臓病における運動能力)

申請者は、CKDモデルマウスにインドキシル硫酸産生抑制薬であるAST-120を投与することで、①CKDマウスにおける運動能力の低下を防いだこと、②CKDマウスの骨格筋におけるミトコンドリア生合成の低下を改善させたこと、③CKDで誘導された骨格筋における酸化ストレスの上昇を抑制したこと、を示した。また培養骨格筋細胞を用いた検討において、④インドキシル硫酸は直接的に酸化ストレスの産生源であるNAD(P)H oxidaseを活性化し、ミトコンドリア生合成を低下させること、を示した。これらの結果より、CKDにおける運動能力低下は、CKDで誘導されたインドキシル硫酸が、NAD(P)H由来の酸化ストレスを介し、骨格筋ミトコンドリアの生合成を障害して引き起こされていると考えた。以上より、AST-120は、CKDにおける骨格筋機能異常や運動能力の低下に対して有効な治療薬になりうることを示された。

以上の研究結果について、主査および副査の教授より、①本研究におけるAST-120投与量の妥当性、②CKDマウスの最大酸素摂取量、③本研究の臨床応用の可能性、④インドキシル硫酸-酸化ストレスとミトコンドリア生合成の因果関係、⑤CKDマウスの骨格筋におけるミトコンドリアの数が減少している可能性及びその評価法、⑥他臓器におけるインドキシル硫酸の酸化ストレス・ミトコンドリアに対する作用、⑦腎垂全摘出で誘導されるCKDの程度、⑧本研究におけるAST-120の投与開始時期及び臨床使用との相違、⑨本研究におけるインドキシル硫酸の心筋に対する直接作用、などの質問を受けた。申請者は、それぞれの質問に対して自己の実験データや文献的考察に基づいて、概ね適切に返答した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。