

熊本大学学術リポジトリ

Kumamoto University Repository System

Title	二次性副甲状腺機能亢進症における薬物動態制御機能タンパク質の発現変動とその分子機構および病態生理解析
Author(s)	杉本, 龍星
Citation	
Issue date	2017-03-25
Type	Thesis or Dissertation
URL	http://hdl.handle.net/2298/37121
Right	

論文題目 二次性副甲状腺機能亢進症における薬物動態制御機能タンパク質の発現変動とその分子機構および病態生理解析

審査内容

本論文は、二次性副甲状腺機能亢進症 (SHPT) における薬物動態制御機能タンパク質の発現変動とその分子機構および病態生理の解明を目的とし、副甲状腺ホルモン (PTH) が慢性腎臓病 (CKD) でみられる薬物腎外クリアランスの変動に影響を及ぼすとの作業仮説のもとに、*in vitro* および *in vivo* 実験系を用いた検証内容とともに、SHPT において観察される高尿酸血症の分子機構並びに薬物代謝酵素 CYP3A 発現制御機構について精査した内容を主旨とする。

5/6 腎臓摘出ラットに高リン食を付加して作成した SHPT ラットを用い、シナカルセット投与の影響について検討した結果、血清 PTH 上昇の抑制とともに低カルシウム及び高リン血症の改善が見られた。また、SHPT ラットにおいて肝臓の CYP3A 発現量が減少すること、小腸の CYP3A 及び ABCG2 のタンパク発現量が減少すること、シナカルセット投与によりこれらタンパク質変動が抑制されることを認め、血清 PTH が CYP3A や ABCG2 の発現制御に関与することを見出した。

SHPT ラットでは健常ラットに比べて血清 PTH および血清尿酸値が有意に上昇していること、尿酸の腎クリアランス低下と小腸における尿酸排泄が低下していることを突き止めた。これらの現象がシナカルセット投与により抑制されることを示した。Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 実験により、活性型 PTH が ABCG2 の mRNA 発現量には影響を与えず、細胞膜発現量を有意に減少させること、この現象には cAMP-PP2A-Akt シグナル経路を介した転写後調節機構が重要な役割を担っていることを突き止めた。SHPT 患者を対象とした観察研究により、シナカルセット投与により血清中 PTH 濃度と尿酸値が有意に減少すること、両者の間に正の相関があることを示した。

ラット由来初代培養肝細胞及び Caco-2 細胞を用い、PTH による CYP3A4 の遺伝子発現抑制には、PTH 受容体を介した細胞内 cAMP の上昇に伴う PI3K-Akt/NF- κ B/PKC-PKA シグナル経路が関与していることを示した。

以上の知見は、SHPT を合併した CKD 病態における薬物動態制御因子の発現変動とその分子機序・病態生理の一端を解明するものであり、新規性・独創性に優れる成果であるとともに臨床的波及効果も期待し得る知見として高く評価できる。よって本論文は博士 (薬学) の学位論文として十分値するものと判定した。

審査委員	臨床薬物動態学分野	教授	齋藤 秀之
審査委員	微生物薬学分野	教授	大槻 純男
審査委員	遺伝子機能応用学分野	准教授	首藤 剛

