

氏 名(本 籍) <sup>なか</sup>中 <sup>むら</sup>村 <sup>ま</sup>真 <sup>ゆみ</sup>弓 (茨 城 県)

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 博 甲 第 1,288 号

学位授与年月日 平 成 6 年 3 月 25 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 1 項該当

審 査 研 究 科 医 学 研 究 科

学 位 論 文 題 目 腎毒性物質による中毒発現機序に関する研究  
—チトクローム P450を中心として—

主 査	筑波大学教授	薬学博士	下 條 信 弘
副 査	筑波大学教授	薬学博士	相 良 悦 郎
副 査	筑波大学教授	医学博士	嶋 本 喬
副 査	筑波大学教授	医学博士	村 上 正 孝
副 査	筑波大学助教授	医学博士	稲 村 博

## 論 文 の 要 旨

### 〈目的〉

多くの医薬品が開発、製造されるにともない、臨床場においても使用される薬剤の種類、量の増加にともない、副作用が問題となっている。その中で薬剤性腎障害による急性腎不全も増加傾向にあると報告されている。

これらの薬毒物が生体内に入った場合、薬毒物は主に肝で代謝排泄されることが知られている。しかし腎も多量の血液を受け入れるために外来性物質に暴露されていると考えられる。これらの薬毒物を代謝する酵素の一つとしてチトクローム P450(P450)があげられ、P450は薬物代謝の第一相反応を担う酵素として知られている。肝の P450には、複数の分子種が存在し、内的因子や外的因子によって様々な分子種が変動することが知られている。このことから、近年多くの P450分子種の分離、精製が行なわれ、それぞれの分子種の働きが急速に解明されつつある。一方、腎の P450については近位尿管部位にその存在は確認されているものの、その含量は肝臓に比べて低いため、精製も肝臓の P450ほどなされておらず、その性質や役割については未だ不明な部分が多い。しかしながら現在のところ腎の P450分子種としては主に 4 種(CYP4A1, 4A2, 4A8, 2C23)が確認されている。腎の P450はアラキドン酸をはじめ脂質代謝を行っており、腎の機能に関与している。これらの P450分子種は腎障害を起こした場合にその含量が大きく変動することが明らかにされ、P450が腎障害発現に関与している可能性が示唆されている。

従来の薬毒物の代謝に関わる報告は主に肝を中心に行われてきた。しかし薬物の主要排泄臓器である腎についての報告は少ない。そこで、薬物性腎障害時において主要な薬物代謝酵素である P450の

誘導と腎障害の関係を明らかにし、また腎障害時に異なる臓器に存在する同一の酵素の動態について検討することが、薬物性腎障害時における P450 分子種の役割を解明する上において重要であると考え研究を試みた。

#### 〈対象及び方法〉

薬物により糸球体障害を中心とするモデルとして、アミノグリコシド系抗生物質であるピューロマイシン(PAN), rabbit anti-rat glomerular basement membrane antiserum(anti-GBM antiserum), 尿管障害を中心とするモデルとしてシクロスポリン A(CsA)をそれぞれラットに投与し、モデルを作成し、障害の部位による P450 の動態の相違について検討した。同様に重金属として塩化第二水銀(HgCl<sub>2</sub>), 抗癌剤であるシスプラチン(CDDP)を用いて、重篤な腎尿細管障害モデルを作成し、障害の程度と肝および腎の P450 の動きについて検討した。その結果から、これらの薬毒物の中でも特に現在広く使用されている抗癌剤であるシスプレチンに注目し、この薬物が腎毒性を引き起こすメカニズムについて検討した。

#### 〈結果及び考察〉

1. 腎の P450 について、糸球体腎炎を中心とするモデルでは総 P450 量および各分子種に変化は認められなかった。しかし、尿管障害を中心とするモデルでは P450 分子種に変化が認められた。腎毒性物質の種類により誘導される分子種は異なり、CsA 投与では CYP4A2 が、重金属投与では CYP4A1 が上昇した。
2. 抗 CYP4A1 抗体を用いて免疫組織学的に検討した結果、腎の近位尿管において陽性像が認められた。電子顕微鏡による観察では近位尿管の小胞体に P450 が分布することが示された。
3. すべての投与群でトリグリセライド(TG)が上昇したが、腎障害によって上昇した TG を低下させるために CYP4A1 は誘導され、生体内で脂肪酸代謝を亢進させている可能性が考えられた。
4. 肝の P450 については、糸球体もしくは尿管の障害部位にかかわらず、肝の主たる P450 分子種である CYP2C11 は低下を示した。
5. 現在、臨床的に用いられている CsA や CDDP は、腎障害を誘発する薬物として知られている。しかしこれらの薬物の影響は、腎ばかりではなく、肝にも及ぶことが示された。

本研究によって、P450 分子種は腎障害部位や薬毒物の種類により誘導が異なることがはじめて明らかになった。最近ラットのみならずヒトにおいても CYP4A1, 4A2 に相当する分子種である CYP4A11 が存在することが報告されており、ヒトにおいても腎障害時にも CYP4A11 の誘導がおこる可能性が考えられる。このことは、腎においても様々な因子(薬物や環境因子等)が腎の P450 を誘導し、これによって内在性および外来性物質の量を変化させ、生体に大きな影響を与えていることを示している。

## 審 査 の 要 旨

医薬品による腎障害は高齢化社会の現在において増加していることが報告されている。医薬品の代謝は薬物代謝酵素によって行われており、その代謝に肝のチトクローム P450(P450)が関与している

ことは周知の事実である。しかし P450 は腎にも存在し、現在のところ肝に比較して腎の P450 (特に分子種) の役割についての報告はほとんどなく、詳細な検討は、本論文が初めての報告であると考えられる。本研究では薬毒物により、腎障害(糸球体障害・尿管障害)モデルラットを作成し、これらのラットにおける4種の精製された P450 分子種の変化および組織学的変化の検討により、今まで不明であった中毒機構が多少とも解明され、腎障害が予測される他の医薬品の副作用や中毒予測の糸口になるものと考えられる。これらによって得られた成果は、この方面の研究に大きく貢献するものと期待される。以上より本論文は博士(医学)論文を取得するのに十分であると考えられる。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。