

氏名	近藤 光量		
学位の種類	博 士 ( 生物工学 )		
学位記番号	博 甲 第 10467 号		
学位授与年月日	令和 4 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査学術院	理工情報生命学術院		
学位論文題目	インターロイキン1受容体関連キナーゼ4 (IRAK-4) 阻害剤AS2444697の腎疾患モデルにおける薬効評価および奏功機序の解析		
主査	筑波大学教授	理学博士	中村幸治
副査	筑波大学教授	博士 (生物工学)	楊 英男
副査	筑波大学教授	博士 (理学)	内海真生
副査	筑波大学教授	博士 (理学)	伊藤弓弦

## 論 文 の 要 旨

審査対象論文で著者は、炎症性サイトカインの上流で機能するIL-1受容体関連キナーゼ4 (IRAK-4) に着目し、IRAK-4阻害剤が原疾患によらない有望な腎疾患治療薬になるのではないかとこの観点から、腎疾患モデルにおいて、その効果について明らかにしている。

第1章で著者は、慢性腎臓病 (CKD) および末期腎不全の主要な原因になっている糖尿病性腎症 (DN) の既存治療が充分ではないという課題に対して、CKDおよびDNの主要な原疾患ごとの既存治療の現状を踏まえ、副作用のない抗炎症薬が有望な治療薬になると推察している。さらに、CKDやDNにおける複数の炎症性サイトカインを同時に抑制することにより、高い有効性が期待できるとの仮説から、炎症性サイトカインの上流で機能するIL-1受容体関連キナーゼ4 (IRAK-4) に着目し、IRAK-4阻害剤であるAS2444697の創製に至った背景とその薬効効果の検証の全体像を序論として述べている。

第2章で著者は、CKDのモデルである5/6腎臓摘出ラットに対するAS2444697の効果について検討を行い、AS2444697の投与により炎症性サイトカイン、尿中タンパク質排泄量、尿細管障害の増加、腎機能の低下や病理組織学的な変化が軽減されることを明らかにしている。また、AS2444697が降圧作用を示さないことを確認し、AS2444697の腎保護作用が、既存のCKD治療に用いられる高血圧の治療薬の降圧作用とは異なる機序であり、AS2444697はCKDの新たな治療選択肢になると考察している。

第3章で著者は、DNモデル動物であるKK/Ayマウスに対するAS2444697の効果について検討を行うことにより、AS2444697の投与により炎症性サイトカイン、尿中アルブミン排泄量、尿細管や糸球体傷害マーカーの増加が抑制されることを明らかにしている。また、AS2444697の投与により酸化ストレス、内皮機

能障害の上昇が軽減されることを示すことで、奏功機序の一部も解明している。さらに、AS2444697が抗糖尿病作用は示さないことを確認することにより、AS2444697の腎保護作用は、既存のDN治療に用いられる糖尿病の治療薬の血糖降下作用とは異なる機序であり、AS2444697がDNの新たな治療選択肢になると考察している。

第4章で著者は、ヒト病態に対応するモデル動物の位置づけの観点等から、今後の製品化に必要な検証の方向性を示した上で、AS2444697が発症機序の異なる2つの腎症モデルにおいて、腎症の進行を抑制することから、AS2444697は原疾患に依存することなく腎症の進行を抑制でき、DNやCKD患者にとって新たな治療選択肢になり得ると総括している。

## 審 査 の 要 旨

本論文で著者は、炎症性サイトカインの上流で機能するIL-1受容体関連キナーゼ4 (IRAK-4) に着目し、IRAK-4阻害剤が原疾患によらない有望な腎疾患治療薬になるのではないかという観点から、2つの異なる腎疾患モデルラットおよびマウスを用いて、その投与効果について明らかにしている。著者が腎疾患の進行に伴う炎症に着眼した点は画期的であり、抗炎症作用を持つ薬剤が腎臓保護において効果を示すという成果を得ているほか、その奏功機序についても解明している。本研究成果は、腎疾患に対するより有効な治療薬の開発に際し、重要な知見を提供するものであり、抗炎症作用効果を示す新たな治療薬の開発に資する一連の成果は高く評価された。

令和4年1月24日、学位論文審査委員会において、審査委員全員の出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生物工学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。