

| | | | |
|------------|------------------------------------|-----------|--------|
| 氏名(本(国)籍) | 竹中雅彦(広島県) | | |
| 推薦教員氏名 | 岩手大学 教授 佐藤 れえ子 | | |
| 学位の種類 | 博士(獣医学) | | |
| 学位記番号 | 獣医博乙第166号 | | |
| 学位授与年月日 | 令和元年9月20日 | | |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第2項該当 | | |
| 研究科及び専攻 | 連合獣医学研究科 獣医学専攻 | | |
| 研究指導を受けた大学 | 岩手大学 | | |
| 学位論文題目 | ネコの慢性腎臓病に対するベラプロストナトリウムの治療効果に関する研究 | | |
| 審査委員 | 主査 | 岩手大学 教授 | 佐藤 れえ子 |
| | 副査 | 帯広畜産大学 教授 | 猪熊 壽 |
| | 副査 | 岩手大学 准教授 | 片山 泰章 |
| | 副査 | 東京農工大学 教授 | 福島 隆治 |
| | 副査 | 岐阜大学 准教授 | 西飯 直仁 |

学位論文の内容の要旨

これまで腎臓病は慢性的に進行した腎臓障害を慢性腎不全として一括して分類していたが、腎臓障害の予備軍から透析に至るまで慢性的に進行する病態を誰でも分かりやすく理解できるよう腎臓病全体を統括する概念として慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)という用語が提示された。ヒトのCKDの定義としては、(1)腎臓障害の存在(尿異常や画像診断の異常を含む)、(2)腎臓機能の中程度以上の低下($GFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$)のいずれか、もしくはその両方が3カ月以上持続して存在するとされている。獣医学領域では、ヒトの定義に準じているが、片側あるいは両側の腎臓の構造的、機能的異常が3カ月以上続く状態と定義される。

ネコのCKDの病態は尿細管間質性腎炎であり、尿細管障害および尿細管間質の線維化を主徴としている。ヒトのCKDでは糸球体腎炎が多く、その治療法は尿蛋白質と高血圧に対応してアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)とアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)が主に用いられ、CKDが末期に至ると透析に移行する。ネコにおいてもACEIやARBが使用されているが、満足できる効果は少ない。その一因として病態の違いが指摘されているため、ネコのCKDの病態に則した有効な薬物療法の開発が望まれている。

本研究ではこのような背景の下、ネコのCKD治療薬の候補として、腎臓の形成、腎臓機能維持および腎臓の血流保持に極めて重要な役割を果たしている生理活性物質であるプロスタサイクリン(PGI_2)に注目した。しかし、 PGI_2 の半減期は3~5分と極めて短く、不安定な物質であるため臨床応用は限定的である。そこで PGI_2 誘導体であるベラプロストナトリウム(beraprost sodium: BPS)を候補薬として選択した。BPSは経口投与可能な PGI_2 誘導体であり、半減期が PGI_2 と比較して約2時間と長く、化学的に安定しているのが特徴である。BPSの薬理作用およびBPSを用いた各種腎臓病モデル動物における有効性を示す報告から、BPSがCKDネコに対しても有効な治療薬になり得る可能性が考えられる。しかし、現在のところネコの腎臓病に対するBPS投与の報告例は

なく、治療効果についても明らかではない。そのため本研究では、CKD ネコに対する BPS の有効性と安全性および臨床応用の可能性を明らかにすることを目的とした。

BPS の CKD ネコに対する有効性を評価するには、ネコの CKD の病態である尿細管障害と尿細管間質の線維化に対する有効性を病理組織学的に評価する必要がある。そのため第 II 章では新しく開発した部分的片側尿管閉塞 (partial unilateral ureteral obstruction: PUUO) 解除ラットモデルを用いて、CKD ネコの病態に類似する尿細管障害と尿細管間質の線維化を作成し、BPS の有効性を病理組織学的に評価した。その結果、病理組織画像を用いた半定量的および定量的評価で、BPS は尿細管間質の線維化を著明に抑制することが判明した。

第 III 章では健常ネコに対し、BPS を 10, 30, 70, 100 μ g/kg の用量で 1 日 2 回、7 日間の連日経口投与を休薬期間を設けながら実施し、BPS 投与における腎臓機能への有効性および血液、血行動態、有害事項の出現を観察して、健常ネコにおける BPS の安全な投与量の設定を検討した。その結果、BPS 投与により全血球計算 (CBC) は、有意な変化を認めなかったが、血液化学検査において血清クレアチニン濃度 (sCr)、血液尿素窒素 (BUN) は、用量依存性に低下した。心拍数の有意な増加が BPS 30 μ g/kg の単日投与から出現し、その増加率は用量依存性であった。BPS 投与による軟便などの有害事項は、70 μ g/kg の連日投与から出現した。以上の結果から健常ネコにおける BPS の腎臓機能への有効性を確認し、安全に経口投与できる投与量を 30 μ g/kg/bid と結論した。

第 IV 章では、自然発症 CKD ネコを用いて BPS を 150 μ g/head で 180 日連続経口投与し、安全性と有効性および尿毒症に対する有効性について評価した。その結果、CKD ネコの腎臓機能は 180 日間維持され、BPS の有効性を確認した。血液検査項目には有意な変化は認められなかったが、尿毒症症状は改善され、その改善には腎臓機能の改善や肝臓機能の変動とは独立した別のメカニズムが関与している可能性が示唆された。第 IV 章で使用した BPS 投与量は 30 μ g/kg を上回ったが、安全性について問題を認めなかった。

第 II 章から第 IV 章までの結果を基に、第 V 章では BPS を臨床応用することを目的として、CKD ネコに対して BPS 55 μ g/head/bid を 180 日連日経口投与してプラセボ群と比較するランダム化二重盲検比較試験を実施し、BPS の安全性と有効性を評価した。sCr および BUN はプラセボ群が有意に上昇したが、BPS 群では有意な上昇は認められなかった。sCr の上昇を抑制した因子に関する重回帰分析では、唯一 BPS が抽出された。臨床および QOL スコアの評価では、BPS 群が有意に改善した。また、BPS 群では有害事項は認められず、CBC においても変化は認められなかった。これらの結果より、BPS の連続経口投与は CKD ネコに対して腎臓機能の低下を抑制し、臨床症状を改善させる効果を示すことが明らかとなり、ネコの CKD 治療薬としての BPS の有効性と高い安全性が確認された。以上の結果より、BPS は CKD ネコに対して臨床応用が可能であると考えられた。

以上の研究結果から、尿細管間質性病変を主徴とし慢性的な経過を示すネコの CKD に対する治療薬のひとつとして BPS 投与の有効性が示され、内科的治療法の選択肢のひとつとして今後の臨床応用が可能であると考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

ベラプロストナトリウム (beraprost sodium: BPS) はプロスタサイクリン (PGI₂) 誘導体であり、腎臓の形成、腎臓機能維持および腎臓の血流保持に極めて重要な役割を果たす物質である。本論文ではネコの慢性腎臓病 (CKD) の治療薬として BPS が臨床応用可能かを評価する目的で、部分的片側尿管閉塞 (PUUO) 解除ラットモデルを用いて、CKD ネコの病態

に類似する尿細管障害と尿細管間質の線維化を作成し、BPS の有効性を病理組織学的に評価した。また、健康ネコに対する BPS 連続経口投与を実施して、有害事象なく投与できる投与量を決定するとともに、自然発症の CKD ネコに対しても長期間投与してその効果を評価した。それらの結果を基に、CKD ネコに対して長期連続経口投与し、プラセボ群と比較するランダム化二重盲検比較試験を実施して、その臨床効果を検討した。

その結果、第Ⅱ章では病理組織画像を用いた半定量的および定量的評価で、BPS は PUUO 解除ラットモデルの尿細管間質の線維化を著明に抑制することが判明した。また、第Ⅲ章では健康ネコに対して異なる投与量の BPS を 7 日間連日経口投与して一般身体所見や血液性状に対する影響を観察し、健康ネコにおける BPS の安全な投与量を検討した。その結果、軟便などの有害事項を認めることなく、腎機能維持に有効な投与量は 30 µg/kg/bid であることを明らかにした。

次に第Ⅳ章では、自然発症 CKD ネコを用いて BPS を 150µg/head で 180 日連続経口投与し、安全性と有効性および尿毒症に対する有効性について評価した。その結果、CKD ネコの腎臓機能は有害事象を認めることなく 180 日間維持され、BPS の有効性が確認された。加えて、症例の尿毒症症状の改善が観察された。

第Ⅴ章では BPS を臨床応用することを目的として、CKD ネコに対して BPS 55µg/head/bid を 180 日連日経口投与してプラセボ群と比較するランダム化二重盲検比較試験を実施し、BPS の安全性と有効性を評価した。その結果、血清クレアチニン濃度 (sCr) と血液尿素窒素 (BUN) はプラセボ群が有意に上昇したが BPS 群では有意な上昇を認めず、重回帰分析では sCr 上昇抑制に有意に影響した因子は唯一 BPS だけであった。臨床および QOL スコアの評価でも、BPS 群が有意に改善した。これらの結果より、BPS の連続経口投与は CKD ネコに対して腎臓機能の低下を抑制し、臨床症状を改善させる効果を示すことが明らかとなり、ネコの CKD 治療薬としての BPS の有効性と高い安全性が確認された。したがって、BPS は CKD ネコに対して臨床応用が可能であると考えられた。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値があると認めた。

基礎となる学術論文

- 1) 題 目 : Effect of beraprost sodium (BPS) in a new rat partial unilateral ureteral obstruction model
著 者 名 : Takenaka, M., Machida, N., Ida, N., Satoh, N., Kurumatani, H. and Yamane, Y.
学術雑誌名 : Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids
巻・号・頁・発行年 : 80 (5-6) : 263-267, 2009
- 2) 題 目 : Safety assessment of a prostacyclin derivative (beraprost sodium) in healthy cats
著 者 名 : Takenaka, M., Takashima, K., Kurumatani, H., Ida, N., Sato, R. and Yamane, Y.
学術雑誌名 : Journal of Animal Clinical Medicine
巻・号・頁・発行年 : 20 (4) : 131-139, 2011
- 3) 題 目 : A double-blind, placebo-controlled, multicenter, prospective, randomized study of beraprost sodium treatment for cats with chronic kidney disease

著者名：Takenaka, M., Iio, A., Sato, R., Sakamoto, T. and Kurumatani, H.
and the KT-140 Clinical Study Group
学術雑誌名：Journal of Veterinary Internal Medicine
巻・号・頁・発行年：32 (1) : 236-248, 2018

既発表学術論文

- 1) 題 目：猫の食餌性全身性カルシウム沈着症
著者名：春名章宏，河合賢治，高羽孝成，田口淳子，石山典枝，縄田典子，
山形静夫，下田哲也，竹中雅彦，山根義久，梅村孝司
学術雑誌名：動物臨床医学雑誌
巻・号・頁・発行年：1 (1) : 9-16, 1992
- 2) 題 目：ネコの漏斗胸に対する矯正術に関する実験的・臨床的研究
著者名：竹中雅彦，村上元彦，野呂浩介
学術雑誌名：動物臨床医学雑誌
巻・号・頁・発行年：2 (2) : 13-21, 1994
- 3) 題 目：犬可移植性性器肉腫と顆粒膜細胞腫を併発した高齢犬の1例
著者名：若松 勲，竹中雅彦
学術雑誌名：動物臨床医学雑誌
巻・号・頁・発行年：8 (4) : 249-252, 2000
- 4) 題 目：猫の表在性クリプトコッカス症における Ketoconazole, Flucytosine
内服と Ketoconazole 外用薬の併用について
著者名：竹中雅彦，下田哲也
学術雑誌名：動物臨床医学雑誌
巻・号・頁・発行年：10 (3) : 135-139, 2001
- 5) 題 目：ベラプロストナトリウム投与により循環動態に改善がみられた猫肥大型
心筋症の2症例
著者名：竹中雅彦，町田 登，鈴木基弘，佐藤れえ子，山根義久
学術雑誌名：動物臨床医学雑誌
巻・号・頁・発行年：19 (4) : 125-134, 2010
- 6) 題 目：薬剤性腎障害が認められた猫の2例
著者名：竹中雅彦，佐藤れえ子，山根義久
学術雑誌名：動物臨床医学雑誌
巻・号・頁・発行年：21 (3) : 109-116, 2012