

氏名：藤井 祐二

主論文審査の要旨

慢性腎不全は、腎機能の不全に因って引き起こされるさまざまな症状を有する疾患であり、その根本的な治療薬は現在まで開発されていない。これまで慢性腎不全患者に対する治療法として、透析療法、食事療法などが開発、提唱され、患者の生存率や QOL が改善されている。本論文では、新たな腎不全用アミノ酸輸液を開発するに当たり既存のアミノ酸輸液と比較することで、腎不全病態時のアミノ酸補給の効果を代謝生理学的な側面から詳細に検討した結果がまとめられている。

学位論文は6つの章から構成されており、第1章は緒言で、第2章では医療ニーズの変化に伴う既存の腎不全用アミノ酸輸液の問題点の解明と新規腎不全用アミノ酸輸液の開発の経緯について論述されている。

既存の腎不全用アミノ酸輸液は **Giordano** によって提唱された必須アミノ酸療法を基にして開発された製剤で、本邦を含めた世界中で市販されている。一方、本邦では高カロリー輸液療法が広く普及し、慢性腎不全を併発し、経口摂取による栄養補給が十分でない患者に対して高カロリー輸液療法が実施されている。そのなかで、臨床現場では既存の腎不全用アミノ酸輸液の問題点が指摘されていた。この章では、その問題点と原因に関し、本研究により新たに開発した腎不全用アミノ酸輸液の効果を動物モデルを用いて検討した結果が論述されている。

既存の腎不全用アミノ酸は必須アミノ酸による製剤である。高カロリー輸液療法時、投与カロリーに対する窒素負荷の割合が高まると高アンモニア血症の症状が発生することが明らかとなった。既存の腎不全用アミノ酸製剤の問題点はアルギニン欠乏によるアンモニア代謝に加え、肝臓における脂質代謝にも影響を及ぼしている点である。本研究により、アルギニン単独の補給では解決し得なかった脂質代謝異常が非必須アミノ酸の補給により改善し、また同時に蛋白質代謝の改善も確認することができた。

第3章では慢性腎不全時の透析療法下におけるアミノ酸の効果について検討されている。本章では、透析療法下でのアミノ酸補給効果を市販アミノ酸製剤と比較検討した結果がまとめられている。透析は腎臓機能が消失あるいは極度に低下した患者において、生命維持に必要な不可欠な治療法であるが、その一方で透析はその性質上、体内の各種栄養素の漏出がおこることが報告されている。本研究では、ラットを用いた透析モデルを新たに開発し、本モデルを用いて行ったアミノ酸補給効果を検討した。

これまで、小動物に対する継続的な透析の実施モデルは報告されておらず、栄養評価に充分耐えうるモデルも報告されていない。本章では、腎摘出ラットに無麻酔下で透析を継続的に実施するモデルを初めて確立し、慢性腎不全時における病態の把握と新規開発した腎不全用アミノ酸輸液の投与効果を代謝生理学的側面から詳細に検討した結果がまとめられている。

第4章では第2章、第3章によって示された投与アミノ組成による慢性腎不全時の栄養

効果について、投与アミノ酸の利用と窒素の再利用の観点から論述されている。

栄養状態は、経口あるいは静脈投与された窒素源から体タンパク質への合成と体タンパク質の異化抑制、さらに摂取タンパク制限条件下では、異化代謝により産生されたアンモニアのアミノ酸、タンパク質への再合成のバランスによってもたらされる。そこで、本章では投与窒素源の体タンパク質への利用率を ^{15}N で標識したロイシンを用い、またアンモニアの再利用率を ^{15}N で標識した塩化アンモニウムを使って、アミノ酸組成による影響を比較検討している。その結果、本試験においてロイシンを用いたタンパク合成及び塩化アンモニウムを用いた窒素の再利用が投与アミノ酸組成に影響を受けることを明らかにした。

これまで、著者は慢性腎不全時のアミノ酸投与効果をラットを用いて検討してきたが、動物種による一部代謝の違いが報告されていることから、動物種による慢性腎不全時のアミノ酸効果を比較検討するため、第5章ではウサギ及びビーグル犬を用いてアミノ酸補給効果がさらに検討されている。これまでは、栄養効果を検討する試験系として、取り扱いが容易で、かつ安価であるラットの実験系が最も用いられているが、種々の代謝経路およびその活性が動物種によって異なることも報告されている。そこで、著者はイヌ及びウサギを用いた慢性腎不全モデルを作成し、アミノ酸補給効果および安全性をその効果が最も明らかに出来る TPN 条件下で検討した成果を本章でまとめている。イヌの実験系では、ラットで認められたアミノ酸組成による栄養効果の違いが認められ、また、ラットでは観察が難しかった嘔吐をイヌの試験系で確認している。また、ウサギの系では、アミノ酸投与量による反応性がラットとは異なることを明らかにしている。第6章では本研究の総括を行った。

本研究は、慢性腎不全の治療分野において、輸液管理による治療効果の改善という側面から重要な貢献をした。また、体内に於けるアミノ態窒素の動態を明らかにした。著者は現在も医療現場と密着した仕事に日々打ち込んでおり、社会人という制約された時間のなかで日々努力している真摯な姿勢は研究者としても高く評価される。また、本論文の内容から、著者が当該研究分野に関して深い専門知識と理解力を有していることが伺える。以上の結果より、本論文は学位論文に値すると判断した。

これらの研究成果を著者は、すでに査読付の12報の論文として報告しており、本学に入学後もこの2年間の博士後期課程在学中にさらに1編の論文を英文誌に発表した。よって、本審査委員会は本論文が学位を授与するに十分な内容を有していると判断した。

著者は、現在サノフィ・アドンベンテイス（株）の研究員として、日常の多忙な業務をこなしつつ、本大学院の社会人学生として熱心に研究に取り組んできた。著者は1人の自立した研究者として研究を遂行できる能力を既に十分備えているものと見なされる。

審査委員	自然科学研究科理学専攻	生命科学講座担当教授	吉玉国二郎
審査委員	自然科学研究科理学専攻	生命科学講座担当教授	谷時雄
審査委員	複合新領域科学研究専攻	生命環境科学講座担当教授	瀧尾進
審査委員	自然科学研究科理学専攻	生命科学講座担当教授	内野明德