

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 水越 俊博

論 文 題 目

Renoprotective effects of topiroxostat for hyperuremic patients with overt diabetic nephropathy study (ETUDE Study):  
A prospective, randomized, multicenter clinical trial

(顕性糖尿病腎症を合併した高尿酸血症患者に対する  
トピロキシスタットの腎保護効果研究)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

有馬 寛



名古屋大学教授

委員

豊國 伸哉



名古屋大学教授

委員

後藤 百石



名古屋大学教授

指導教授

丸山 彰一



## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2





顕性蛋白尿期の糖尿病腎症を合併した日本人高尿酸血症患者に対するトピロキソスタットのアルブミン尿に与える影響を評価をおこなった。eGFR20mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上かつ顕性蛋白尿をきたした日本人高尿酸血症患者をトピロキソスタット高容量群（160mg/日）とトピロキソスタット低容量群（40mg/日）に無作為に割り付け、24週間、多施設、非盲検、ランダム化比較試験をおこなった。一次エンドポイントは開始時と終了時の尿中アルブミンクレアチニン比（UACR）の変化とした。24週間の加療後の開始時に対しての UACR の変化量は、高容量群で-122mg/gCr（95%CI：-5.1 to -240.1, P=0.041）であった。一方、低容量群では UACR の変化量に統計学的有意差は見出せなかった（P=0.067）。顕性蛋白尿を有する糖尿病性腎症患者において、トピロキソスタットの安定した蛋白尿減少効果を実証した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. キサンチンオキシダーゼインヒビター（XORi）を使用し腎保護効果を検討した臨床試験が報告されている。アロプリノールは蛋白尿低下、慢性腎臓病進行抑制効果を示し、フェブキソスタットでは尿中 L 型脂肪酸結合蛋白（L-FABP）とアルブミン尿の減少が報告されている。XOR は脂肪合成を介して肥満・インスリン抵抗性およびメタボリック症候群に関与している。血清 XOR が心血管疾患と強い関連が示唆されており、他薬剤より強力に血清 XOR を阻害するとの指摘されているトピロキソスタットで今回 UACR と尿中 L-FABP の減少を示すことができた。
2. DNA 損傷はさまざまな生活習慣病の発症、進展や老化に関与することが明らかにされている。8-hydroxy-2'-deoxyguanosine（8-OHdG）は DNA 酸化損傷マーカーであり、活性酸素による酸化を受けやすい性質を持つ。8-OHdG は化学的に比較的安定な物質であること、2次代謝などを受けずに尿中に排出される特徴がある。尿を使って非侵襲的、定量的に生体内酸化ストレスを評価できることから、本研究で酸化ストレス測定をおこなう際の候補の一つとなりえる。
3. 糖尿病モデルマウス（db/db マウス）においてアロプリノール、フェブキソスタット、トピロキソスタットによる血漿 XOR 阻害を調べた報告によると、各組織での尿酸低下および血漿薬物濃度は良好な相関を示したが、アルブミン尿の変化は尿酸値および血漿中の薬物濃度と相関しなかった。しかし尿アルブミンと血漿 XOR 活性変化がトピロキソスタット投与群で良好な相関を示した。トピロキソスタットは *in vitro* の研究で血漿 XOR に対する 50%阻害濃度が他薬剤より高いことが示されている。トピロキソスタットは血中 XOR 活性を他薬剤より強力に阻害することで尿アルブミン排泄の減少に寄与していると推測される。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	水越 俊博
試験担当者	主査 石馬寛  豊岡伸哉  後藤百 			
	指導教授 丸山第一 			

## (試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. キサンチンオキシダーゼ阻害剤のアルブミン尿低下機構について
2. 臨床的に利用できる酸化ストレスマーカーにはどのようなものがあるか
3. 他薬剤と比較したトピロキシスタットの腎保護効果の優位性について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腎臓内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。