

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Effects of Daprodustat on Iron Metabolism in Peritoneal Dialysis Patients: An Exploratory Study

腹膜透析患者における鉄代謝に対するダプロデュスタットの効果：探索的研究

日本医科大学大学院医学研究科 内分泌代謝・腎臓内科学分野

研究生 楊 朋洋

Blood Purification

2025 Oct 4:1-9. Online ahead of print.

DOI: 10.1159/000548832

慢性腎臓病患者では腎性貧血が高頻度に認められ、貧血および鉄代謝異常は心機能低下や予後不良に関与することが知られている。近年、低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素（Hypoxia Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase : HIF-PH）阻害薬は、生理的低酸素応答を模倣することにより赤血球産生を促進する新規作用機序を有する腎性貧血治療薬として注目されている。ダプロデュスタットはその一つであるが、腹膜透析（PD）患者における有効性および安全性についての検討はこれまで十分に行われていない。本研究は、PD 患者を対象としてダプロデュスタットの効果を評価することを目的とした。

日本医科大学付属病院において、腎性貧血を合併しダルベポエチンアルファを使用している PD 患者 11 名を対象に、ダルベポエチンアルファ投与中の期間を経た後、ダプロデュスタット投与へ切り替え、投与開始後最大 24 週間にわたり観察を行った。投与開始後の観察期間において、血液学的パラメータ、鉄代謝マーカー、心機能指標および酸化ストレスマーカーを経時的に評価した。

解析の結果、ヘモグロビン値およびヘマトクリット値は有意差を伴わない増加傾向を示した。網赤血球数（ $p=0.0052$ ）および総鉄結合能（ $p=0.0043$ ）は有意に増加し、フェリチン値（ $p=0.0152$ ）およびヘプシジン-25 値（ $p=0.0004$ ）は有意に減少した。一方、血清鉄値およびトランスフェリン飽和度には有意な変化を認めなかった。心機能に関する各種パラメータおよび心エコー所見には観察期間中に有意な変化は認められなかった。酸化ストレスマーカーでは、酸化低密度リポタンパク質が有意に減少し（ $p=0.0437$ ）、その他の指標も減少傾向を示した。

これらの所見から、ダプロデュスタットは PD 患者において HIF 経路の活性化を介して鉄代謝を改善し、酸化ストレスを軽減する可能性が示唆された。特に、ヘプシジン-25 の低下や鉄利用能の改善、ならびに酸化ストレス指標の低下は、従来の造血刺激薬とは異なる HIF-PH 阻害薬の多面的作用を反映する所見と考えられ、PD 患者における新たな治療戦略の可能性を示すものと考えられた。

第二次審査では、心機能以外の安全性評価、心機能改善を当初の仮説として設定していたか否か、ヘプシジン-25 低下を介した貧血改善の機序、投与期間と治療効果との関連、他の HIF-PH 阻害薬との作用特性の相違、ならびに腹膜透析歴の違いが治療効果に及ぼす影響について質疑が行われた。申請者はこれらの質問に対して適切かつ論理的に回答し、本研究領域に関する十分な知識を有していることが示された。

本研究は、これまで報告の少ない PD 患者におけるダプロデュスタットの影響を、血液学的指標、鉄代謝、心機能および酸化ストレスの観点から多面的に検討した点に意義があり、今後の臨床研究の基盤となる知見を提供している。また、本研究の遂行を通じて、申請者が自立した研究者としての資質を備えていることも示された。

以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。