

氏名	す やま かつ お 陶 山 勝 郎
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第2264号
学位授与の日付	平成12年5月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Significant suppressive effect of low dose temocapril (TEM), an ACE inhibitor with biliary excretion, on FGS lesions in hypertensive rats (低用量の胆汁排泄型アンジオテンシン変換酵素阻害薬テモカプリルの高血圧ラットの巣状糸球体硬化症病変に対する抑制効果に関する研究)
論文調査委員	(主査) 教授 小川 修 教授 中尾 一和 教授 篠山 重威

論文内容の要旨

【緒言】巣状糸球体硬化症 (FGS) は、特に全身高血圧を伴った場合、しばしば腎不全に進行するステロイド抵抗性のネフローゼ症候群を呈する。一方、全身及び糸球体内高血圧はアンジオテンシン II (A II) を介する腎障害の増悪に密接に関連していると考えられている。更に A II は種々の細胞において細胞増殖と細胞外基質増生を促進することが知られている。これに対し、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤は一過性の FGS 病変への抑制効果が知られているが、難治性ネフローゼ症候群への効果は報告が少ない。更に ACE 阻害剤の代謝によるこれらの病態への影響の差も報告されていない。そこでレニン・アンジオテンシン系の抑制と血圧の低下が慢性の FGS 病変に与える影響の評価を目的として、近年開発された胆汁排泄性の ACE 阻害剤、テモカプリル (TEM) の高血圧を伴う FGS モデルに対する効果を降圧を示す高用量と全身降圧効果のない低用量で用いてその効果を検討し本病態の増悪進行機序の一端を解明した。

【対照と方法】高血圧自然発症ラット (SHR) に puromycin aminonucleoside (PAN) と硫酸 protamine (PS) を反復投与することによって、高血圧を伴い半月体形成を示す難治性の FGS 病変を惹起し、これを低用量及び高用量の TEM によって7週間治療した。腎病変を光顕的に検討するとともに、腎糸球体へのマクロファージ (Mφ) の浸潤を免疫組織化学的に検索し、単離糸球体より抽出した RNA を用いて c-myc 及び TGF-β の mRNA 発現を Northern blot 法によって検討した。

【結果】高用量の TEM は有意に血圧を低下させ高度の蛋白尿とマクロファージ浸潤を伴う糸球体管外性病変を抑制した。一方、低用量の TEM は実験経過中を通じて有意には血圧を低下させなかったにも関わらず糸球体における c-myc 遺伝子発現の抑制を除いては高用量の TEM と同程度に腎病変を軽減させた。無治療群で顕著に増強した c-myc mRNA 発現は全腎臓においても単離糸球体においても TEM によって有意に抑制された。TGF-β mRNA 発現は全腎臓においては顕著に発現が増強し、TEM によって有意に抑制されたが、単離糸球体においては発現も抑制も明らかではなく、尿細管間質分画においてこれらが認められた。

【考案】本モデルにおいては、PAN は糸球体上皮細胞を酸素ラジカルの産生などによって障害し、その後糸球体基底膜 (GBM) の陰性荷電を中和する PS によって GBM が障害される。無治療群ではこれらの結果として癒着や半月体形成、尿細管・間質障害を伴った糸球体病変が Mφ の浸潤を伴って認められたが、TEM によるこれらの顕著な抑制より、これらには SHR における A II の血管収縮性物質としてだけでなく、細胞肥大、増殖、基質増生、単球/Mφ の走化性因子としての作用が関与したと考えられた。一方培養平滑筋細胞及び尿細管細胞において A II が増殖に関連する protooncogene の発現を誘導する事が知られているが、今回の検討で全腎的に c-myc の発現が増強し、糸球体、尿細管分画において発現していたことは A II の刺激によったことが推察される。更に A II は進行性腎疾患において局所の TGF-β を刺激することも報告されている。今回これらの腎で全腎的には有意な TGF-β mRNA の亢進が認められたにも関わらず、糸球体内 TGF-β が

有意に発現していなかったこと理由は明らかではないが、腎における PAN による尿細管上皮への障害が大きく作用していたためと考えられ、また、糸球体の TGF- β の発現はその障害の修復過程に最も顕著に現れることから検索した時には時期尚早であった可能性がある。TEM は胆汁排泄性であり、組織 ACE への親和性が他の ACE 阻害剤に比し高く、そのことによる低用量での組織障害抑制が可能となったことが示唆されたが、このことより全身血圧の上昇にも増して局所における A II の影響が本症の腎障害の進行における主要な要素であるという可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

巣状糸球体硬化症 (FGS) は、高血圧を伴った場合、進行性難治性のネフローゼ症候群を呈する。そこで、SHR に puromycin aminonucleoside を反復投与することによって、高血圧を伴い半月体形成を示す FGS 病変を惹起し、本モデルにおけるレニン・アンジオテンシン系と高血圧の影響の評価を目的として、ACE 阻害剤・temocapril (TEM) の降圧を示す高用量と示さない低用量を7週間投与して効果を検討し、本病態の増悪進行機序の一端を解明した。

高用量の TEM は高度の蛋白尿と M ϕ 澄潤を伴う糸球体管外性病変を抑制し、低用量の TEM も同程度に腎病変を軽減させた。これらより、当病変にはアンジオテンシン II (A II) の血管収縮性物質としての働きだけでなく、細胞増殖、基質増生、単球/M ϕ の走化作用も関与したと考えられた。

全腎および単離糸球体より抽出した RNA を用いた c-myc 及び TGF- β の mRNA 発現の Northern blot 法解析では、無治療群で顕著に増強した c-myc mRNA 発現は TEM によって有意に抑制され、A II の刺激によったことが推察された。一方 TGF- β mRNA 発現も全腎では抑制されたが単離糸球体では抑制が明らかではなく TGF- β を介する糸球体硬化への TEM の効果発現には時間を要すると思われた。

以上より、組織 ACE への親和性の高い TEM の低用量での組織障害抑制効果が示され、全身血圧の上昇にも増して局所における A II の影響が本症の腎障害進行における主要な要素であるという可能性が示唆された。

以上の研究は FGS の病態の解明に貢献し、その治療に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成12月5月8日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。