

氏 名	か さ は ら ま さ と 笠 原 正 登
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1796 号
学位授与の日付	平 成 14 年 11 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Ameliorated Glomerular Injury in Mice Overexpressing Brain Natriuretic Peptide with Renal Ablation (高度腎摘腎障害モデルを用いた脳性ナトリウム利尿ペプチド過剰発現マウスにおける糸球体保護作用)
論文調査委員	(主 査) 教 授 北 徹 教 授 清 野 裕 教 授 中 尾 一 和

論 文 内 容 の 要 旨

ナトリウム利尿ペプチドファミリーは、心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、C 型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) の 3 種類のリガンドから成る強力な降圧利尿ホルモン系であり、心臓や血管内皮より産生され、主に腎臓および血管に存在する受容体に作用する。ナトリウム利尿ペプチドファミリーは心不全や心肥大、高血圧に際して産生・分泌が亢進し、代償的・臓器保護的に働くことが示唆されてきたが、その標的臓器である腎臓における腎血行動態や腎機能調節、また腎障害進展に及ぼす作用に関してはほとんど明らかでなかった。本研究では、ナトリウム利尿ペプチドファミリーの腎臓における病態生理的意義を検討することを目的として、BNP 過剰発現トランスジェニックマウス (BNP-Tg) を用いて高度腎摘腎不全モデルを作製し、腎障害進展に及ぼすナトリウム利尿ペプチドの慢性作用とその機序について検討した。

BNP-Tg はマウス BNP 遺伝子を serum amyloid P component promoter を用いて肝臓に過剰発現させ、約 20 コピーの transgene を有し正常の 100 倍以上の血漿 BNP 濃度 (1.8 ± 1.1 pmol/ml) を呈する line を用いた。12~15 週齢の BNP-Tg および対照の transgene を有しない littermate の C57BL/6J マウス (non-Tg) に対し、切除法による 5/6 腎摘を施行して、16 週間にわたり血圧、腎機能を sham operation 群と比較検討した。糸球体面積およびメサンギウム領域の定量はコンピューター画像解析を用いて行い、更に TGF- β およびフィブロネクチンの発現は免疫組織化学法にて検討した。腎摘 16 週後、対照 non-Tg では顕著な糸球体肥大を認めたのに対し ($+81 \pm 7\%$)、BNP-Tg では肥大の程度は極めて軽度であった ($+10 \pm 6\%$)。また糸球体障害の指標となるメサンギウム領域は対照マウスにおいて明らかに拡大していたが ($+65 \pm 16\%$)、BNP-Tg では有意に改善を認めた ($+19 \pm 16\%$)。糸球体内細胞数の増加も BNP-Tg で抑制された。更に、糸球体硬化のメディエーターとして重要と考えられる TGF- β およびフィブロネクチンの糸球体内での発現を検討すると、対照マウスでは糸球体肥大に伴い両者ともに染色強度の明らかな増強を認めたが、BNP-Tg では sham 群と有意差を認めなかった。腎摘後の血清クレアチニン値は対照マウスにおいて有意の増加を認めたのに対し ($+64 \pm 15\%$)、BNP-Tg では軽度の変化にとどまった ($+13 \pm 7\%$)。また、蛋白尿の増加も BNP-Tg で明らかに改善を認めた。以上の BNP-Tg で認められた腎保護作用における血圧低下の影響を除外する目的で、同時にヒドララジン投与モデルを作製し、その効果について検討した。ヒドララジン投与量 (60 mg/L 飲水中) は BNP-Tg と同程度 (-15 mmHg) に血圧低下を来す量に設定した。このモデルでは血圧低下にもかかわらず糸球体肥大の抑制効果は認められず、BNP-Tg に認められた腎保護作用は、メサンギウム細胞増殖抑制など、血圧低下作用以外の機序が関与していると考えられた。

以上、本研究では、BNP の慢性過剰状態が高度腎摘モデルにおける代償性糸球体肥大やメサンギウム増加、また腎機能低下の進展を防御することが証明された。機能ネフロン数の減少およびそれに続く糸球体硬化は腎障害の共通経路として知られており、本モデルの解析は腎障害進展機構のさらなる解明につながると考えられる。更に、進行性の腎障害に対する新たな治療法として、ナトリウム利尿ペプチドおよびその関連薬剤が有用である可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

進行性の腎障害において、その機序を解明し新たな治療法を開発することは極めて重要である。本研究では、ナトリウム利尿ペプチドの腎不全における臨床的意義を明らかにする目的で、脳性ナトリウム利尿ペプチド過剰発現マウス（BNP-Tg）を用いて腎不全モデルを作製し、腎障害進展に及ぼすナトリウム利尿ペプチドの慢性作用とその機序について検討した。

5/6 腎摘慢性腎不全モデルにおいて、対照野生型マウスに見られる代償性糸球体肥大は BNP-Tg で著しく軽減し、メサングウム細胞増殖も有意に抑制された。また、線維化の進展の指標となる transforming growth factor- β や fibronectin の発現も対照に比し BNP-Tg で明らかに抑制された。さらに、対照群で顕著にみられた蛋白尿や腎機能低下も BNP-Tg で有意に軽減を認めた。BNP-Tg は血圧低下を示したが、ヒドララジン投与による同程度の降圧ではこれらの改善効果はみられず、BNP の腎保護作用は降圧以外の作用が重要である可能性が示唆された。このように、腎不全モデルにおける組織障害進展・腎機能低下に対して、BNP が腎保護的に作用することを証明し、ナトリウム利尿ペプチド及びその関連薬剤が新たな腎疾患治療薬として有用である可能性を示した。

以上の研究はナトリウム利尿ペプチドの腎疾患における臨床的意義の解明に貢献し、腎疾患の新たな治療法の開発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14年10月22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。