

氏 名	すが なみ たか よし 菅 波 孝 祥
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2454 号
学位授与の日付	平 成 14 年 3 月 25 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 学 専 攻
学位論文題目	Overexpression of Brain Natriuretic Peptide in Mice Ameliorates Immune-Mediated Renal Injury (脳性ナトリウム利尿ペプチド過剰発現マウスにおける免疫学的腎障害の改善効果)
論文調査委員	(主 査) 教 授 小 川 修 教 授 清 野 裕 教 授 中 尾 一 和

論 文 内 容 の 要 旨

慢性糸球体腎炎は末期腎不全の主要な原因であるが、その発症・進展のメカニズムの解明や有効な治療法の開発は未だ不十分である。最近、レニン-アンジオテンシン系 (RAS) が種々の腎炎で活性化され、monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) や transforming growth factor- β (TGF- β) の誘導を介して腎障害を進行させることや RAS の抑制が腎障害を改善することが示され、臨床的にも注目を集めている。一方、機能的に RAS に拮抗的に働くナトリウム (Na) 利尿ペプチドファミリー (ANP, BNP, CNP) は、心不全、腎不全、高血圧に際して産生・分泌が亢進し、代償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の機能調節、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い。本研究は、Na 利尿ペプチドの腎炎治療における臨床的意義を明らかに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) を用いて腎炎モデルを作製し、腎障害進展に及ぼす Na 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 濃度を呈する line を用いた。9 週齢 BNP-Tg 及び対照の littermate の C57BL/6J マウス (non-Tg) に対し、抗糸球体基底膜 (GBM) 抗体を静注することにより増殖性糸球体腎炎モデルである抗 GBM 腎炎を惹起し、経過を観察した。

腎炎惹起後84日目において、non-Tg 腎炎群では半月体形成を伴う顕著なメサンギウム増殖性腎炎像を呈するとともに著しい尿細管間質病変を認めたが、BNP-Tg 腎炎群では明らかに組織変化が軽度であった。また、non-Tg 腎炎群では高度の蛋白尿が84日目まで持続し、腎機能低下と血清アルブミン低下を認めたのに対し、BNP-Tg 腎炎群では一過性の蛋白尿を認めたのみであった。このように BNP-Tg においては、組織学的にも腎機能的にも著しい改善が認められた。

BNP-Tg における腎保護作用の分子機構を解明するため以下の検討を行った。non-Tg 腎炎群では、腎障害進展に重要な役割を果たすマクロファージ浸潤及びその遊走・活性化に重要な MCP-1 と腎線維化に中心的役割を果たす TGF- β の遺伝子発現が亢進していたのに対し、BNP-Tg 腎炎群ではほぼ基礎値と同等にまで低下した。さらに、TGF- β や MCP-1 発現誘導に重要な ERK/MAP キナーゼのリン酸化は、腎炎惹起後 non-Tg において明らかに亢進を認めたが、BNP-Tg で有意の抑制を認めた。以上より、ERK リン酸化抑制とそれによる MCP-1, TGF 手の発現抑制が、BNP-Tg 腎炎群における組織改善に重要な役割を果たしていると考えられた。また、これらの腎保護作用において BNP による降圧作用の影響を除外する目的で、ヒドララジン投与モデルを作製した。ヒドララジン投与による BNP-Tg と同程度の降圧は、腎組織像、腎機能、蛋白尿のいずれにおいても有意な改善を示さず、BNP の効果は降圧効果にはよらないことが証明された。そこで、Na 利尿ペプチドのメサンギウム細胞に対する直接作用を培養メサンギウム細胞を用いて検討した。Na 利尿ペプチドは、アンジオテンシン II (AII) や platelet-derived growth factor (PDGF) 刺激による TGF- β 遺伝子発現誘導、細胞増殖、ERK リン酸化のいずれに対しても、明かな抑制作用を示した。

本研究により、BNPが抗GBM腎炎における腎障害を軽減し、腎保護的に作用することが証明された。またその機序として、BNPが全身血圧の低下以外に、主に腎臓局所に働いて組織レベルでRASに拮抗的に働くことが重要であると考えられた。さらにPDGFなどAII以外の腎障害進行のメディエーターにも拮抗的に作用することから、今後、新たな腎炎治療薬としての臨床的な意義が期待できると考えられた。

論文審査の結果の要旨

末期腎不全に至る腎障害の発症・進展のメカニズムを解明し、有効な治療法を開発することは、臨床医学上特に重要である。本研究では、ナトリウム(Na)利尿ペプチドの腎炎における臨床的意義を明らかにする目的で、脳性Na利尿ペプチド過剰発現マウス(BNP-Tg)を用いて腎炎モデルを作製し、腎障害進展に及ぼすNa利尿ペプチドの慢性作用とその機序について検討した。

腎炎惹起後、対照野生型マウス(non-Tg)で認められたメサングウム増殖、間質線維化などの組織変化や、蛋白尿、腎機能低下は、BNP-Tgにおいてはすべて著しい改善を認めた。また、腎障害進展のメディエーターとして知られるmonocyte chemoattractant protein-1やtransforming growth factor- β (TGF- β)、さらに両者を誘導するERK/MAPキナーゼの活性化が、non-Tgにおいて腎炎惹起後に認められたのに対し、BNP-Tgでは有意の抑制を認めた。BNP-Tgは血圧低下を示したが、ヒドララジン投与による降圧は腎組織像、蛋白尿、腎機能のいずれの改善も示さなかった。また、培養メサングウム細胞において、BNPはTGF- β 発現誘導、細胞増殖、ERK活性化に対して明らかな抑制作用を示した。以上より、BNPの効果は降圧効果によらず、腎臓局所での作用が重要である可能性が示唆された。

以上の研究は、腎炎における腎障害進展に対して、BNPが腎保護的に作用することを明らかにし、Na利尿ペプチド及びその関連薬剤が新たな腎炎治療薬として有用である可能性を示した。

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1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。