

氏 名（本籍） いし と や 谷 しげ と 人

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 第 2 9 3 3 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 9 年 3 月 5 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 63 年 3 月 25 日
東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 閉 塞 性 腎 症 の 研 究
ア ン ジ オ テ ン シ ン II の 果 た す 役 割 と 薬 物 治 療 の 可
能 性 に つ い て

（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員 教 授 折 笠 精 一 教 授 阿 部 圭 志

教 授 柳 澤 輝 行

論文内容要旨

【目 的】

閉塞性腎症は尿細管間質領域の線維化を主徴とし、最終的には腎不全へと至る重大な疾患である。我々のこれまでの研究により、閉塞腎において亢進しているレニン-アンジオテンシン系 (RAS) が transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) を介して細胞外基質の沈着=間質領域の線維性変化を導いていることが明らかとなった。本研究では、亢進した RAS の如何なるポイントが閉塞腎の線維化をもたらすのかを明らかにし、その結果をもとに線維化による腎機能障害を遅延あるいは改善させうる薬理的治療手段を検索した。

【方法, 結果】

ラットに片側尿管閉塞 (UUO) モデルを作成, angiotensin converting enzyme 阻害剤 (ACE 阻害剤) と特異的アンジオテンシン II 受容体拮抗剤 (AT-1R) を投与し, 腎線維化のパラメーターである間質の相対ボリューム, proliferating cell nuclear antigen (PCNA) 陽性核, α Smooth muscle actin (α SMA) とタイプIVコラーゲン (コラーゲンIV) 蛋白の沈着, 単球/マクロファージの組織浸潤, そして TGF- β 1 及びコラーゲンIV mRNA レベルを検索した。その結果両薬剤は血圧の変化と無関係に, 単球/マクロファージ浸潤を除いて, ラット閉塞腎に同様の線維性変化軽減の作用を示すことが判明した。このことより, 閉塞腎の線維化は主として上昇したアンジオテンシン II そのものによってもたらされることが明らかとなった。

この結果をもとに, 本実験の後半では実際の臨床の病態に即して, 既に進行した閉塞腎の線維化に対してもアンジオテンシン II レベルを低下させる遅延型の治療が有効か否かを, ラット UUO モデルを用いて検証した。その結果, ある程度時期が過ぎてから ACE 阻害剤による治療を開始しても, 前述の腎線維化のパラメーターを低下させることが可能であった。

【結 語】

閉塞腎モデルを用いた本実験において, 間質の線維化の主因は高いレベルのアンジオテンシン II であること, 間質の線維化が ACE 阻害剤あるいはアンジオテンシン II 受容体拮抗剤 (AT-1R) で軽減することを証明した。これまで有効な治療薬剤のなかった閉塞性腎症に対して, ACE 阻害剤もしくは AT-1R が今後臨床の場においても期待される有望な薬理学的手段であることを提示した。

審査結果の要旨

尿路の通過障害による閉塞性腎症は、尿管間質領域の線維化を主徴とし最終的には腎不全へと至る、臨床的に極めて重要な疾患である。著者等はこれまで、閉塞腎において亢進しているレニン-アンジオテンシン系 (RAS) が transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) を介して細胞外基質の沈着=間質領域の線維性変化を導いていることを明らかにした。本研究では、亢進した RAS が閉塞腎の線維化をもたらすメカニズムを解明し、その結果をもとに線維化による腎機能障害を遅延あるいは改善させうる薬理的治療手段を検索している。

ラットに片側尿管閉塞 (UUO) モデルを作成、angiotensin converting enzyme 阻害剤 (ACE 阻害剤) と特異的アンジオテンシン II 受容体拮抗剤 (AT-1R) をそれぞれ投与し、腎線維化のパラメーターである間質領域の相対ボリューム、proliferating cell nuclear antigen (PCNA) 陽性核、 α smooth muscle actin (α SMA) とタイプ IV コラーゲン (コラーゲン IV) 蛋白の組織沈着、単球/マクロファージの組織浸潤を免疫組織化学的手法を用いて、TGF- β 1 及びコラーゲン IV mRNA レベルを RT-PCR 法を用いて検索した。まず、これらのパラメーター全てが閉塞腎で有意の上昇を示すことを確認した上で、両薬剤の投与が血圧の変化とは無関係に、単球/マクロファージの組織浸潤を除く全てのパラメーターを低下させることを示した。よって両薬剤とも、ラット閉塞腎に線維化軽減の作用を有することを提示した。この事実より、閉塞腎の線維化は上昇したアンジオテンシン II そのものによってもたらされることを明らかにしている。

この結果をもとに、本実験の後半では実際の臨床の病態を想定し、既に進行した閉塞腎の線維化に対してもアンジオテンシン II レベルを低下させる治療が有効か否かを、ラット UUO モデルを用いて検証した。実際には、尿管閉塞作成後一定の無治療期間をおいた後、ACE 阻害剤の投与を開始するものである。その結果、ある程度時期が過ぎてから ACE 阻害剤によりアンジオテンシン II 生成の抑制を開始しても、前述の腎線維化のパラメーターを有意に低下させることが可能であった。この実験系の結果は、先天性水腎症や結石、腫瘍等による閉塞性腎症に対する有望な薬物治療法の可能性を示唆するものである。

著者は、ラット閉塞腎モデルを用いた本実験において、腎間質領域の線維化の主因は高いレベルのアンジオテンシン II であること、間質の線維化が ACE 阻害剤あるいはアンジオテンシン II 受容体拮抗剤 (AT-1R) で軽減することを証明した。これまで有効な治療薬剤のなかった閉塞性腎症に対して、ACE 阻害剤もしくは AT-1R が今後臨床の場においても期待される有望な薬理学的手段であることを提示した優れた研究であり、十分学位論文に相当するものと考えられる。