

査 艶 論文内容の要旨

主論文

Life-long suppression of growth hormone-insulin-like growth factor I activity in genetically altered rats could prevent age-related renal damage

成長ホルモンとインスリン様成長因子-1の長期抑制は加齢による腎組織障害の進展を抑える

査 艶、Viet Thang LE,、樋上賀一、下川功、田口尚、
M. Shawkat RAZZAQUE

Endocrinology 147(12) : 5690-5698, 2006

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：田口 尚教授)

緒言

近年、高齢者における腎機能低下率の増加が問題となっている。加齢による腎の主たる組織的变化は血管病変に加え、糸球体硬化と間質尿細管障害があげられている。GH や IGF-1 は成長や加齢現象に大きく関与する因子であるが、GH は糸球体硬化の発現との関連も指摘されている。また、IGF-1 も腎腫大や硬化と関係していると考えられている。この研究では GH/IGF-1 を長期抑制した状態においては加齢性腎障害がどのように変化するのか、その機序を含めて検討した。

材料と方法

実験動物として GH の発現を抑制するために antisense GH transgene を遺伝子導入した雄性ラット [mini, Jct:Wistar-TgN(ARGHGEN)INTs] を用い、Wistar ラットを wild type として検討した。トランスジェニック・ラットを homozygote 群 (tg/tg; n=30) と hemizygote 群 (tg/wt; n=30) の 2 群とし、wild type 群 (wt/wt; n=30) と対比させた。6 ヶ月と 24 ヶ月で腎組織を摘出した。

腎組織はトランスジェニック群では homozygote 群を観察し、ワイルド群と比較検討した。糸球体硬化は 4 段階評価し、尿細管間質病変は間質領域の広がりをもとにポイントカウント法で評価した。

免疫組織化学的には、IGF-1、CTGF、HSP47 の腎組織内の発現を検討した。腎間質内における myofibroblast とマクロファージの出現を α -SMA と ED-1 にて観察し、尿細管上皮細胞の増殖を PCNA で検討した。

結果

1. 生存率は homozygote 群がワイルド群より低く、hemizygote 群はワイルド群より高かった。また、血中 IGF-1 濃度はトランスジェニック群で有意に減少し、特に homozygote 群で著明であった。
2. 体重と腎重量はトランスジェニック群で減少したが、体重に対する腎重量比はワイルド群と有意差はなかった。
3. 組織学的には、ワイルド群の 24 ヶ月では糸球体硬化、間質細胞浸潤、間質線維化が著明に認められたが、ワイルド群の 6 ヶ月とトランスジェニック群の 6 ヶ月、24 ヶ月のいずれもごく軽度の変化であった。
4. 腎組織内での IGF-1 の発現は、6 ヶ月ではワイルド群、トランスジェニック群ともにごく軽度であった。24 ヶ月ではワイルド群が強い発現を示したが、トランスジェニック群では軽度であった。
5. 腎間質における ED-1 陽性マクロファージの浸潤と尿細管上皮細胞の PCNA 陽性細胞は、24 ヶ月のワイルド群で強く認められたが、同年齢のトランスジェニック群では有意に減少していた。
6. SMA、CTGF および HSP47 の腎内発現は 24 ヶ月のワイルド群で強くみられ、CTGF の発現は糸球体硬化や間質の線維化の程度と相関していた。同年齢のトランスジェニック群では SMA、CTGF、HSP47 の発現は著明に減少していた。

考案

加齢による腎組織障害機序を明らかにするために、antisense GH transgene を遺伝子導入し、GH/IGF-1 活性を長期間抑制することにより、腎障害の軽減効果があるかどうかを検討した。ワイルド群で認められた糸球体硬化や間質尿細管障害などの加齢性の腎障害は、24 ヶ月の GH/IGF-1 抑制ラットでは明らかに減少したことを示した。GH を抑制したトランスジェニック・ラットでは、6 ヶ月から IGF-1 が減少し、IGF-1 による加齢性変化を遅延させると考えられた。腎保護的効果は ED-1 陽性マクロファージの減少や、CTGF や HSP47 などの線維化誘導因子の発現抑制を伴っていた。このことから、加齢性腎組織障害の出現は、IGF-1 を介する炎症細胞誘導や線維化関連因子の発現作用が関与していることが示唆された。

また、生存率は homozygote 群がワイルド群より低かったことは腫瘍の発生に関係しており、overall survival に関しては適度の GH/IGF-1 の抑制など、多面的な検討が必要と考えられた。