

蔵重智美 論文内容の要旨

主 論 文

Renoprotective effect of azelnidipine in rats
ラットにおけるアゼルニジピンの腎保護効果

蔵重智美、阿部克成、古巢 朗、宮崎正信、小畑陽子、夏 志銀、中沢将之、
中沢有香、舩越 哲、原田孝司、小路武彦、河野 茂

Biological & Pharmaceutical Bulletin • 31巻12号 2008年 掲載予定

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：河野 茂 教授)

緒 言

高血圧症は様々な腎疾患における腎機能障害進行の最も強力な危険因子であることが知られている。高血圧性腎機能障害の機序としては糸球体内圧の上昇といった血行動態的な機序のみならず、腎局所への炎症細胞の浸潤およびサイトカインや成長因子の発現増加といった炎症反応や間質における酸化ストレスの増大が関与していることが示唆されている。

近年Angiotensin II type I receptor blockers (ARB) は降圧効果を超える腎保護作用を有していることが知られる。一方、Calcium channel blockerについても、angiotensin IIにより惹起される腎障害の進行抑制に有効であることが示されてきている。

今回我々は新規に開発されたCCBであるAzelnidipine (AZN) が腎保護効果を有するか、またその腎保護効果の機序をStroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rat (SHRsp) を用いて検討した。

対象と方法

20週齢のSHRspを用いCCBとしてAZN投与群 (n=6)、ARBとしてOlmesartan (OLM) 投与群 (n=4)、全身血圧の降下そのものによる腎保護効果を検討する目的で血管拡張剤であるHydralazine (HYD) 投与群 (n=3)、対照群として蒸留水投与群 (n=5) の4群に分け12週間に渡り連日強制経口投与を行った。

投与開始後定期的に24時間尿を採取し、収縮期血圧を測定した。投与開始より12週間後(32週齢)に屠殺し血液と腎臓の採取を行った。採取された血液からBUN等(腎機能)の生化学検査を行い、尿から尿蛋白を測定した。

採取された腎臓のパラフィン包埋標本を用いPAS染色及びMasson trichrome染色を行い形態的变化及び腎間質の線維化の程度を観察した。またマクロファージの

マーカーである ED-1、間質型コラーゲンとして CollagenIII、コラーゲン産生に必要な分子シャペロンとして HSP47、酸化ストレスのマーカーとして 4-HNE、及び酸化ストレスを惹き起こす活性酸素の産生に關与する NADPH oxidase subunits である p22phox、p47phox を免疫組織学的に検討した。Masson trichrome 染色、及び免疫組織化学による陽性領域は画像解析装置により半定量化した。

結 果

1) 血圧・尿蛋白排泄量・血液生化学検査

HYD、OLM、AZN の各投与群における収縮期血圧は対照群と比較して有意な低下を認め、薬剤間での差は認められなかった。また薬剤投与を行った三群において、対照群と比較して尿蛋白量および腎機能増悪が抑制された。

2) 形態学的検討

対照群ではほとんどの糸球体において硬化性変化を認め、間質においては著明な細胞浸潤、尿細管の拡張および細動脈壁の肥厚が認められた。AZN 群、OLM 群ではこれらの組織変化の明らかな改善が認められ、HYD 群においても軽度の改善がみられた。Masson trichrome 染色にて間質の線維化を半定量的に比較したところ、薬剤投与を行った三群において対照群と比較して有意な間質線維化の抑制が認められた。更に特筆すべきは、AZN 群、OLM 群においては降圧効果では差がなかった HYD 群と比較してより顕著な線維化抑制効果が認められた点である。

3) 免疫組織化学的検討

CollagenIII の沈着、及び p22phox、p47phox の発現は対照群と比較して AZN 群、OLM 群では有意に低下し、更に HYD 群との比較においても有意な減少が認められた。HSP47、マクロファージの浸潤、4-HNE の発現においては、対照群と比較して AZN 群、OLM 群では有意に低下し HYD 群でも減少傾向にあった。

考 察

高血圧性の腎障害を示す動物モデルにおいて腎障害発症後の AZN の投与により腎間質の線維化と酸化ストレスが抑制され、腎機能障害も抑制されることが示された。また血圧をコントロールし得た HYD 群と比較して AZN 群、OLM 群で有意な腎保護効果が認められたことから、AZN および OLM は降圧効果を超えた腎保護作用を有することが示唆された。これらの結果から、高血圧患者の腎障害抑制のために ARB と CCB との併用が有用であろうと推察される。