

宮崎健一 論文内容の要旨

主論文

Renal synthesis of urokinase type-plasminogen activator, its receptor, and plasminogen activator inhibitor-1 in diabetic nephropathy in rats: Modulation by angiotensin converting enzyme inhibitor

(糖尿病ラット腎におけるウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベータ、そのレセプターとプラスミノゲンインヒビターの合成およびアンジオテンシン変換酵素阻害薬による調整)

Miyazaki Kenichi, Miyazaki Masanobu, Koji Takehiko, Tsukasaki Shoko, Furusu Akira, Abe Katsushige, Harada Takashi, Ozono Yoshiyuki, Kohno Shigeru

The Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 2004 Aug;144(2): 66-77

長崎大学大学院医学研究科新興感染症病態制御学系専攻
(指導教授：河野 茂教授)

緒言

糖尿病性腎症の病理組織学的特徴は糸球体基底膜の肥厚とメサンギウム領域の拡大であり、メサンギウム領域の拡大は糸球体硬化の進展および腎障害の程度と相関するとされている。このメサンギウム領域拡大の主要因は細胞外マトリックス (ECM) 増生と共に、ECM の分解能も重要とされており、後者に関係しているものの一つにプラスミンがある。その生成はプラスミノゲンアクチベータ (PA) により促進される一方、プラスミノゲンアクチベータインヒビター-1 (PAI-1) によって阻害されており、PA と PAI-1 のバランスが ECM に影響すると思われる。PA は urokinase-type PA (uPA) と tissue-type PA (tPA) と存在するが腎糸球体においては tPA 産生が少量であると報告されており、糸球体でのプラスミン生成においては uPA と tPA が活性型に変化する部位であるレセプター (uPAR) が重要と考えられる。糖尿病性腎症において PAI-1, uPA, uPAR の生成は不明であり、本研究においてはストレプトゾトシン (STZ) により誘発された糖尿病ラット腎での PAI-1, uPA, uPAR mRNA の発現を *in situ* ハイブリダイゼーションにより検討するとともに、ECM の重要な構成要素である IV 型コラーゲンの変化を調べた。また、アンジオテンシン II は PAI-1 生成を刺激することが知られているが、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) によりアンジオテンシン II 産生を阻害することで、糖尿病ラット腎における PAI-1 の産生と IV 型コラーゲンがどのように変化するかを検討した。

方法

30匹のラットにSTZを静脈注射し糖尿病を引き起こした後、うち15匹にはACEIであるbenazeprilを投与した。またSTZもbenazeprilも投与しなかったラットをコントロールとした。糖尿病発症後4、12、24週後の腎臓を摘出し、新鮮凍結切片を作成後、糸球体におけるPAI-1,uPA,uPAR mRNAの発現を非放射性in situハイブリダイゼーションにて検討した。その後これらの発現を半定量化するため、各グループで50個の糸球体において、糸球体内総細胞数に対するそれぞれのmRNA陽性細胞数の比を算出し統計学的処理した。またIV型コラーゲンを免疫染色し、画像解析により糸球体領域に対するIV型コラーゲン陽性領域の割合を算出し同様に統計処理した。

結果・考案

糖尿病ラットにおいてPAI-1,uPA,uPARそれぞれのmRNAはボウマン嚢および糸球体を構成するすべてのタイプの細胞、すなわち上皮細胞、内皮細胞、メサンギウム細胞に発現しており、主としてはメサンギウム細胞に認められた。コントロールラットに比べ糖尿病ラットにおけるPAI-1,uPA,uPARのmRNAの発現は増強しており、benazepril投与群により有意に減少した。また糸球体内のIV型コラーゲン蛋白の発現も糖尿病ラットではコントロールラットより増加しており、benazeprilにより減少した。

PAI-1の発現が糖尿病ラットで増加した要因として、高血糖そのものの刺激の他に、メサンギウム細胞における高血糖下でのアンジオテンシンII産生亢進を介した経路が考えられる。このため、糖尿病ラットにおいては高血糖状態でのPAI-1増加によるコラーゲン分解の低下もメサンギウムの拡大の一因と考えられた。そして、ACEIであるbenazeprilによりアンジオテンシンIIの産生が抑えられることでPAI-1の産生が低下し、メサンギウム領域の拡大が防止できたと思われた。

一方、PAI-1同様uPA,uPARも糖尿病ラットにおいて増加し、benazeprilにてその増加は減弱した。PAI-1の上昇が、uPA,uPARの低下を伴っていればIV型コラーゲン生成亢進を説明するのは容易であったが、この実験ではuPA,uPARもPAI-1同様のパターンを示した。この実験結果は他のECM調整因子の存在を含め、糖尿病下でのECMの生成・分解の複雑さを示唆するものであった。

結語

糖尿病ラットにおいて糸球体におけるPAI-1,uPA,uPARのmRNA発現を確認した。これらの発現は主としてメサンギウム細胞で増加していたが、benazeprilによりこれらのmRNAと増強していたIV型コラーゲンが減弱したことは糖尿病性腎症においてACEI使用の有用性を支持するものであり、PAI-1・PAのプラスミンカスケード因子がECMの代謝にも関係していることが示唆された。