

Title	抗アレルギー薬トラニラストの糸球体腎炎の進行抑制効果に関する研究
Sub Title	
Author	カ石, 昭宏
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.4 (2004. 12) ,p.29-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20041202-0029

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

抗アレルギー薬トラニラストの糸球体腎炎の進行抑制効果に関する研究

カ 石 昭 宏

内容の要旨

糸球体腎炎の進展過程にマクロファージが深く関与し、その走化活性化因子であるmonocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)が新たな治療法の標的として注目されている。抗アレルギー薬であるトラニラストは多様な抗炎症作用を有し、近年、経皮的冠動脈血管形成術後の再狭窄抑制効果が注目されている。今回我々は、腎臓メサンギウム細胞・尿細管細胞におけるMCP-1発現に対するトラニラストの影響・その作用機序につき検討するとともに、糸球体腎炎のモデルである抗Thy1.1抗体メサンギウム増殖性腎炎 (Thy1.1腎炎) に対するトラニラストの投与効果を検討した。

【方法】

1. ラットメサンギウム細胞および尿細管細胞においてinterleukin-1 β (IL-1 β) 刺激によるMCP-1の蛋白 (ELISA法)・mRNA (ノザンプロット法) 発現に対するトラニラストの影響を検討した。トラニラストが細胞内情報伝達系に及ぼす影響を調べるために核転写因子nuclear factor- κ B (NF- κ B)の活性をルシフェラーゼアッセイ法とelectromobility shift assayにより検討し、MAPkinaseの3つの主要な経路 (ERK, p38, JNK) を抗リン酸化MAPkinase抗体を用いたウェスタンブロット法にて検討した。

2. Wistarラットに対して抗Thy1.1抗体を投与して糸球体腎炎 (Thy1.1腎炎) を惹起し、この腎炎モデルに対してトラニラストを連日経口投与した。治療効果の検討のために腎組織の病理学的検討とともに、免疫組織染色の検討 (浸潤マクロファージの指標としてED-1抗原、メサンギウム活性化・間質myofibroblastの指標である α -smooth muscle actin) を加え、尿中MCP-1排泄量の比較も行った。

【結果と考察】

1. メサンギウム細胞及び尿細管上皮細胞を用いた検討においてトラニラストはIL-1 β 刺激により誘導されるMCP-1蛋白・mRNA発現量を濃度依存的に抑制した。この抑制機序として、トラニラストによるIL-1 β 刺激下での核蛋白NF- κ Bの活性化の抑制作用や選択的なJNK経路の抑制作用が関与している可能性が示唆された。

2. ラット糸球体腎炎モデルでの検討では、トラニラスト経口投与による治療は尿アルブミンを減少させ、糸球体・間質へのマクロファージ浸潤を抑制し、糸球体・間質いずれにおいても病変の進展を緩和した。さらに、尿中MCP-1排泄量もトラニラストにより減少した。

以上の結果より、トラニラストはラット糸球体腎炎における糸球体・間質障害を緩和し、その機序としてメサンギウム細胞・尿細管上皮細胞におけるMCP-1発現抑制作用の関与が示唆された。将来、糸球体腎炎に対する新しい治療法としてトラニラストの抗ケモカイン作用が有望であると思われた。

論文審査の要旨

糸球体腎炎の進展・増悪にマクロファージが関与することから、その走化活性化因子であるmonocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)の抑制で、腎炎の進展阻止効果が期待される。そこで本研究では、抗炎症作用を有し、MCP-1の発現抑制効果を有する抗アレルギー薬のトラニラストに注目し、腎メサンギウムおよび尿細管細胞におけるMCP-1の発現への影響、さらに糸球体腎炎モデルである抗Thy1.1抗体メサンギウム増殖性腎炎 (Thy1.1腎炎) におけるトラニラストの効果を検討した。

トラニラストはメサンギウムおよび尿細管細胞において、interleukin-1 β により誘導されるMCP-1蛋白・mRNAの発現量を濃度依存的に抑制した。その機序として、nuclear factor- κ B (NF- κ B)の活性抑制やMAP kinaseの経路の抑制作用の関与を明らかにした。次にThy1.1腎炎において、トラニラストの経口投与が尿中アルブミン排泄を減らし、糸球体・間質へのマクロファージの浸潤を抑制し、尿中MCP-1の排泄量を減少させ、腎炎の進展阻止効果を呈することを明らかにした。

以上の研究に関して、まずなぜ冠動脈血管形成術後の再狭窄抑制効果が明らかにされなかったトラニラストの腎への作用に注目したのか興味もたれた。当研究者は、トラニラストのMCP-1発現抑制効果が明らかで、組織の線維化抑制効果を有することから腎炎の進展阻止効果が期待できると考え、in vitro、in vivoの両面より研究したとされた。

次にメサンギウム細胞および尿細管細胞の培養系での検討で、通常ヒトに投与されるよりも高濃度のトラニラストが用いられたことが問題とされた。培養液中のトラニラストは約80%が培養液中のアルブミンと結合し、活性を呈するのは遊離している約20%であるので、使用量を多くしたとしたが、培養液中の濃度を測定できればよかったと助言された。トラニラストの作用機序に関して、NF- κ Bの活性抑制やJNK経路の抑制を介する可能性が示されたことから、腎保護効果を有するアンジオテンシン受容体拮抗薬の作用との比較がなされれば一層よかったと助言された。

腎炎モデルでの検討では、トラニラストは尿中アルブミン排泄量を減少させ、糸球体と間質へのマクロファージの浸潤抑制およびMCP-1の尿中排泄減少を示したが、この効果が一過性であることが指摘された。本研究で用いたThy-1.1腎炎モデルは一過性の腎障害が特徴であることから、トラニラストの効果も一過性であった可能性があり、他の腎炎モデルでの検討が必要とされた。トラニラストのヒト腎炎への投与効果は興味あるところであり、当研究者はすでに少数例での検討で多少の効果を確認しているが、多数例での検討が計画されているとされた。

以上のように本研究は、トラニラストの効果を細胞レベルと個体レベルとで検討し、この領域で価値ある研究と評価された。しかし論文の書き方に問題点があり、図表の説明の訂正や語句の統一等の必要性が指摘された。

論文審査担当者 主査 内科学 猿田 享男
泌尿器科学 村井 勝 病理学 岡田 保典
薬剤学 谷川原 祐介

学力確認担当者: 北島 政樹、村井 勝
審査委員長: 村井 勝

試問日: 平成16年 7月 8日