

Title	Effect of fasudil on Rho-kinase and nephropathy in subtotaly nephrectomized spontaneously hypertensive rats.
Sub Title	部分腎摘高血圧自然発症ラットにおけるRhoキナーゼと腎障害に対するファスジルの効果
Author	神田, 武志(Kanda, Takeshi)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.2 (2005. 6) ,p.30-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050602-0030

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.

Effect of fasudil on Rho-kinase and nephropathy in subtotaly nephrectomized spontaneously hypertensive rats.

(部分腎摘高血圧自然発症ラットにおけるRhoキナーゼと腎障害に対するファスジルの効果)

神 田 武 志

内容の要旨

論文審査の要旨

低分子量GTP結合蛋白質であるRhoとその標的分子であるRhoキナーゼは血管の収縮弛緩に関与しているのみならず、多くの標的分子の活性化を介して細胞増殖など多彩な細胞機能の調節に関与し、血管障害において重要な役割を果たすことが知られるようになった。一方、腎障害進展におけるRhoキナーゼの役割についてはいまだ十分な検討が行われていない。本研究では高血圧を伴う慢性腎障害の腎障害進展機構においてRhoキナーゼの役割を検討した。

(対象と方法)

6週令の雄高血圧自然発症ラット(SHR)に対し部分腎摘を施行し、高血圧合併慢性腎障害モデルを作成した。無処置SHR群、部分腎摘SHR群とRhoキナーゼ阻害薬(ファスジル、3mg/kg/日、腹腔内投与)投与群に分け、2週間毎に収縮期血圧・尿蛋白を測定し、ファスジル投与後6週の時点でRhoキナーゼの活性ならびに腎組織の評価を行った。

(結果と考察)

腎障害作成8週目において、無処置SHR群に比し部分腎摘SHR群において収縮期血圧の上昇(217 ± 14 mmHg, $n = 8$)を示した。ファスジル投与により有意な降圧は認めなかった(208 ± 8 mmHg, $n = 8$, $p > 0.1$)。一方、蛋白尿は部分腎摘SHR群(124 ± 16 mg/日, $n = 8$)に比しファスジル投与群(79 ± 12 mg/日, $n = 8$)で減少を示した。腎組織に対する影響では、腎障害作成により発現した細動脈硬化病変、糸球体メサンジウム細胞の増殖亢進、ならびに尿細管の萎縮、間質の炎症性変化が、ファスジルにより有意に改善した。さらに、部分腎摘により糸球体ならびに尿細管間質のPCNA陽性細胞、ED-1陽性細胞は増加したが、この変化はファスジル慢性投与により抑制された。腎組織におけるRhoキナーゼの発現ならびに活性をウエスタンブロッティング法により検討したところ、同週令のSHRに比し部分腎摘により腎皮質のRhoキナーゼの蛋白発現、活性はともに増加し、ファスジル投与によりRhoキナーゼ活性は有意に抑制された。さらにファスジルはサイクリン依存性キナーゼ阻害蛋白であるp27^{kpl}の発現を糸球体ならびに尿細管間質において亢進させた。

以上より、腎障害の進展にRhoキナーゼの活性亢進が関与することが示唆された。さらに、p27^{kpl}の発現亢進により細胞増殖を抑制し、マクロファージの浸潤を抑制することから、Rhoキナーゼの抑制が腎障害の進展機序に対し治療手段のひとつになり得ることが示唆された。

低分子量GTP結合蛋白質であるRhoとその標的分子であるRhoキナーゼは、血管の収縮弛緩や細胞増殖などに関与し、血管障害において重要な役割を果たしていることが明らかにされてきた。このRhoキナーゼの腎障害の進展における役割は未だ明らかでないことから、本研究では腎障害における役割を検討した。

腎障害モデルとして部分腎摘した高血圧自然発症ラットを用い、Rhoキナーゼの腎組織における発現および活性を検討するとともに、ファスジルによる腎保護効果およびその機序について研究した。この腎障害モデルにおいて、腎皮質においてRhoキナーゼの蛋白発現および活性ともに増加し、この増加はファスジル投与により抑制されることが明らかにされた。さらにファスジルは、サイクリン依存性キナーゼ阻害蛋白であるp27^{kpl}の発現を糸球体および尿細管の間質において亢進させた。

以上の成績から、高血圧を呈する腎障害モデルにおいて、Rhoキナーゼの活性亢進がその進展に関与すること、さらにRhoキナーゼ阻害薬であるファスジルは、p27^{kpl}の発現亢進により細胞増殖を抑制し、マクロファージの浸潤を抑制することにより、腎障害の進展阻止をもたらすと結論した。

このような研究に関して、まずファスジル投与による腎障害の改善部位が糸球体よりも、尿細管・間質および血管の方で著明であることが注目された。当研究者は本研究では血圧を低下させない量のファスジルを用いたので、糸球体よりも間質の方の改善が著明であったと考えた。また血管障害の改善も、細動脈よりも太い動脈の方で明らかであったとされた。次に、このモデルにおける腎障害の進行においてRhoキナーゼの活性亢進が生じる機序について議論があり、アンジオテンシンIIが重要な役割を果たしているだけでなく、動脈に対する圧の影響も強く関与しているとされた。この腎障害モデルに対してアンジオテンシンII受容体拮抗薬が、蛋白尿の減少および腎の組織障害の改善をもたらすが、その効果とファスジル投与によるRhoキナーゼの活性抑制に基づく効果に差があるとされた。ファスジルの投与によりp27^{kpl}の発現亢進が生じ、それが細胞増殖の抑制とマクロファージの浸潤抑制をもたらすことが、ファスジルの腎保護作用の重要な機序とされた。なお今回の研究ではマクロファージから放出される諸種サイトカインに関する検討はなされておらず、その面での検討もあればなおよかったとされた。

今回の研究は腎障害モデル動物での検討であったが、ヒトへの応用に関しても議論があった。すでに脳梗塞や狭心症に対して臨床治験が始まっており、将来ファスジルに類似した薬剤が腎障害の進展阻止薬として用いられる可能性があると考えた。

以上のように本研究は、腎での役割が明らかでなかったRhoキナーゼの腎障害の進展に果たす役割を明らかにし、新しい治療法を考える上で有用な論文とされた。

論文審査担当者 主査 内科学 猿田 享男
泌尿器科学 村井 勝 内科学 小川 聡
病理学 岡田 保典
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17年 2月15日