

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	森 田 伸 也
主 論 文 題 名 Dehydroxymethylepoxyquinomicin, a novel nuclear factor- κ B inhibitor, prevents the development of cyclosporine A nephrotoxicity in a rat model (新規NF- κ B阻害剤であるデヒドロキシメチルエポキシキノマイシンは、ラットモデルにおけるシクロスポリン腎症の進展を抑制する)				
(内容の要旨) シクロスポリン (cyclosporine A:CsA) は、臓器移植において重要な免疫抑制剤である一方、長期使用に伴う腎毒性が問題であり、慢性CsA腎症は、腎移植において移植腎の長期生着を阻む一因となっている。CsA腎症の腎皮質組織においてNuclear factor- κ B (NF- κ B) が活性化しているとの報告がある。本研究では、ラットのCsA腎症モデルにおいて、選択的NF- κ B阻害剤であるデヒドロキシメチルエポキシキノマイシン (dehydroxymethylepoxyquinomicin:DHMEQ) の効果につき検討した。 低Na食を与えた5/6腎摘したSDラットに28日間5%グルコースを連日投与した群をControl群とし、CsA15mg/kgを連日投与した群をCsA群とした。また、同ラットへ28日間CsAと同時にDHMEQ8mg/kgを連日投与した群をCsA+DHMEQ群とし、CsA腎症へのDHMEQの効果を評価した。 DHMEQは、CsA投与による腎皮質組織でのNF- κ B活性化および核内移行を有意に妨げた。血清UN値と血清Cr値は、Control群よりCsA群で有意に上昇し、CsA+DHMEQ群でCsA群より有意に低下した。クレアチニンクリアランスは、Control群よりCsA群で有意に低下し、CsA+DHMEQ群でCsA群より有意に上昇した。一方、尿中蛋白は、Control群よりCsA群は有意に低下し、CsA+DHMEQ群はCsA群と変化はなかった。腎皮質の線維化は、Control群よりCsA群は有意に進行し、CsA+DHMEQ群はCsA群より有意に進行を抑制し、腎機能評価と一致した。腎皮質におけるmonocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) およびchemokine(c-c motif)ligand 5 (CCL5) のmRNAの発現は、Control群よりCsA群は上昇し、CsA+DHMEQ群はCsA群より低下しており、マクロファージ、好中球の浸潤は、Control群よりCsA群で有意に増加し、CsA+DHMEQ群でCsA群より有意に減少していた。 DHMEQは、CsAが投与されたラットの腎臓において、NF- κ B活性化を抑制し、機能的障害、組織学的障害を軽減した。そのメカニズムとしては、マクロファージの活性化、走化性を促すMCP-1を減少させたことによる間接的効果、および、以前の報告に示されたマクロファージの活性化や貪食能を抑えるという直接的効果による影響が考えられた。一方、CsAは尿中蛋白流出を抑制することが報告されているが、DHMEQ投与はその効果を変えなかった。また、DHMEQが免疫抑制効果を認める報告もあり、臓器移植における応用性が非常に期待される薬剤である。DHMEQによる治療は、免疫抑制療法が必要とされる臓器移植において、慢性CsA腎症に伴う腎障害の解決につながる可能性があると考えられた。				