

学位論文抄録

進行性慢性腎不全に対するセリンプロテアーゼ阻害剤の効果
(Effect of a serine protease inhibitor on the progressive chronic renal failure)

早田 学

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻腎臓内科学

指導教員

富田 公夫 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻腎臓内科学

学位論文抄録

[目的] 慢性腎不全 (CRF) の患者数は飛躍的に増加している。CRF の進行には高血圧、尿蛋白、炎症、線維化、酸化ストレスなどが複雑に関わっているが、その進行を遅らせるための治療法は未だ限られている。一方、セリンプロテアーゼはこれらの危険因子に対して多面的に作用すると言われている。セリンプロテアーゼ阻害薬であるメシル酸カモスタット (CM) は抗尿蛋白作用を有する事が腎炎患者や糖尿病性腎症患者において報告されているが、慢性腎不全に対する効果は検討されていない。そこで今回私達は合成セリンプロテアーゼインヒビターである CM の CRF に対する効果を 5/6 腎摘ラットを用いて検討した。

[方法] 6 週齢雄性ラットの左腎 2/3 を除去した後 2 週間で右腎全摘を行い、5/6 腎摘ラットとした。18 匹の SD ラットを偽手術 (Sham 群; n=6)、5/6 腎摘+ビークル投与 (Nx 群; n=6)、5/6 腎摘+CM 投与 (Nx+CM 群; n=6) の 3 群に分け、9 週間後に屠殺して腎障害を評価した。

[結果] 9 週間後の体重、血圧、餌摂取量は 3 群間に有意差がなかった。Nx 群では Sham 群に比べて有意な尿蛋白増加 (Sham: 19 ± 1 mg/day, Nx: 158 ± 38 mg/day; $P < 0.01$), 血清クレアチニン値上昇 (Sham: 0.31 ± 0.01 mg/dL, Nx: 0.87 ± 0.07 mg/dL; $P < 0.001$) を認めたが、CM 投与によって尿蛋白 (Nx+CM: 54 ± 9 mg/day; $P < 0.05$ vs. Nx), 血清クレアチニン値 (Nx+CM: 0.68 ± 0.02 mg/dL; $P < 0.05$ vs. Nx) は有意に減少した。ポドサイト関連蛋白であるネフリン、シナプトポジンは 5/6 腎摘によって顕著に減少し、CM によって回復した。また CM は腎組織中の TNF α , TGF β 1, COL I, III, IV を含む炎症および線維化マーカーの発現を有意に抑制し、糸球体硬化と尿細管間質線維化を改善させた。更に CM は NADPH オキシダーゼ構成成分の発現を抑制するとともに、活性酸素 (ROS) の産生と蛋白質過酸化物 (AOPP) の上昇を有意に抑制した。

[結論] 5/6 腎摘ラットにおいて CM は抗尿蛋白、抗炎症、抗酸化ストレス、抗線維化作用を発揮して腎不全の進行を遅らせる事ができた。本実験から CM は CRF の進行を遅延させるための有効な治療薬となり得ることが強く示唆された。