Tranilast prevents the progression of experimental diabetic nephropathy through suppression of enhanced extracellular matrix gene expression

著者	Akahori Hiroshi
著者別名	赤堀, 弘
journal or publication title	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
volume	平成18年7月
page range	7-7
year	2006-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/14690

学位授与番号	甲第 1714 号
学位授与年月日	平成 17 年 9 月 30 日
氏 名	赤堀 弘
学位論文題目	Tranilast prevents the progression of experimental diabetic nephropathy through suppression of enhanced extracellular matrix gene expression (細胞外基質遺伝子の過剰発現の抑制を介したトラニラストによるラット糖尿病性腎症モデルの発症・進展阻止)
論文審査委員	主 査 教 授 竹原 和彦 副 査 教 授 中尾 眞二 山本 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

本研究は、ラット糖尿病合併高血圧モデルにおいて TGF- β 阻害作用を有するトラニラストが糸球体メサンギウム基質の増加や TGF- β の過剰発現を抑制し、糖尿病性腎症の発症・進展を抑止する可能性を検討した。

10～12 週齢雄性自然発症高血圧ラット (SHR) にストレプトゾトシンを尾静脈内投与し糖尿病を作製し、1400 mg/kg のトラニラストを混餌食にて 24 週間投与した。

1. トラニラストは体重、収縮期血圧、血糖値に有意な影響を与えなかった。
2. トラニラストは尿中アルブミン排泄量の増大を有意に抑制した (24 週時、糖尿病群 71.0 $\pm$ 8.1mg/24h ; トラニラスト投与群 21.2 $\pm$ 8.8mg/24h)。
3. 尿中アルブミン排泄量の増大に対する糸球体過剰濾過の関与を検討するためクレアチニンクリアランスを測定した。トラニラストはこの過剰濾過を 43%抑制した。
4. 24 週後に摘出した腎組織像にて、糸球体タフトおよびメサンギウム領域は糖尿病群では各々 1.2 倍、1.6 倍増加し、トラニラストはこれらの増加を各々 25%、40%抑制した。
5. メサンギウム基質である 1 型コラーゲンの mRNA 発現を、摘出腎から全 RNA を抽出し定量的 RT-PCR 法を用いて検討した。糖尿病群では 1.6 倍増加し、トラニラストはこの発現を 36%抑制した。
6. 細胞外基質の重要な調節因子である TGF- β の発現を尿中 TGF- β 排泄量を指標に検討した。24 週後にトラニラストはこの増大を 79%抑制した。
7. トラニラストは免疫組織学的に糸球体および尿細管での TGF- β 発現の増大を抑制した。
8. 糸球体基底膜の charge barrier である陰性荷電粒子をポリエチレンイミンの尾静脈内投与にて可視化した。糖尿病群では陰性荷電粒子数が 44%減少し、トラニラストはこの数を 90%増加した。
9. この charge barrier の破綻に酸化ストレスの関与が想定されている。24 週後にトラニラストは酸化ストレスの指標である尿中 8-OHdG 排泄量の増大を 80%抑制した。

以上より、トラニラストは、血糖値と血圧に影響を与えず、アルブミンの尿中への漏出を抑制した。その機序として (1) 糸球体過剰濾過の抑制、(2) TGF- β の発現抑制を介するメサンギウム基質増加の抑制、(3) 酸化ストレスの抑制を介する charge barrier の破綻の阻止など、多面的作用の関与を確認した。

本研究は、トラニラストがラット糖尿病性腎症の発症・進展を抑止し得ることを明らかにしたものであり、内科学の発展に寄与し学位授与に値する論文と評価された。