

Preventive effect of cerivastatin on diabetic nephropathy through suppression of glomerular macrophage recruitment in a rat model

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15807

学位授与番号	甲第 1583 号
学位授与年月日	平成 15 年 6 月 30 日
氏 名	太 田 嗣 人
学位論文題目	Preventive effect of cerivastatin on diabetic nephropathy through suppression of glomerular macrophage recruitment in a rat model (腎糸球体へのマクロファージ浸潤抑制によるラット糖尿病性腎症に対するセリバスタチンの予防的効果)
論文審査委員	主 査 教 授 馬 淵 宏 副 査 教 授 中 尾 眞 二 教 授 山 本 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

糖尿病性腎症は、持続する高血糖により腎糸球体に過剰濾過がもたらされ、内皮細胞障害を惹起しマクロファージ等が浸潤し種々の増殖因子が放出され、細胞外基質の増加を来し糸球体硬化へと進展する。HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）は、マクロファージ由来の腫瘍壊死性因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)や一酸化窒素 (nitric oxide, NO) の産生を抑制することから、スタチンがマクロファージ活性化を抑制しようと考えられている。一方、糖尿病性腎症の糸球体ではマクロファージの浸潤が確認され病態への関与が想定されている。そこで本研究は、ラット糖尿病合併高血圧モデルにおいてスタチンであるセリバスタチンが糖尿病性腎症の発症・進展を抑止する可能性を検討した。

1) セリバスタチンは12週間の経口投与により、血圧、血糖値、血清コレステロール値に有意な影響を与えることなく、ストレプトゾトシン糖尿病ラットにおけるアルブミン排泄率の増大を容量依存性に抑制した。2) 12週後に摘出した腎組織像を形態学的に検討した。セリバスタチンは糖尿病群でみられた糸球体過剰濾過やメサンギウム基質の増加、糸球体基底膜の charge barrier の破綻を阻止した。3) 糖尿病群では糸球体へのマクロファージの浸潤は非糖尿病群に比し5倍増加し、セリバスタチンはこの浸潤を50%抑制した。4) その遊走に関わる単球走化性因子1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) の mRNA 発現に対する影響を、12週後の摘出腎から全 RNA を抽出し定量的 RT-PCR 法を用いて検討した。糖尿病群の腎における MCP-1 の mRNA の発現は非糖尿病群に比し2.6倍増加し、セリバスタチンはこの発現を48%抑制した。5) 細胞外基質の重要な調節因子である形質変換成長因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) の mRNA の発現に対する影響を検討した。糖尿病群の腎における TGF- β の発現は非糖尿病群に比し2.6倍増加しセリバスタチンはこの発現を34%抑制した。以上より、セリバスタチンは血圧、血糖値、血清コレステロール値に有意な影響を与えることなく、糖尿病状態でみられる糸球体過剰濾過やメサンギウム基質の増加、糸球体基底膜の charge barrier の破綻を阻止して、アルブミンの尿中への漏出を抑制し、糖尿病性腎症の発症・進展を抑制した。その機序としてセリバスタチンによる糖尿病性腎症の糸球体へのマクロファージ浸潤・活性化の抑制、TGF- β の発現抑制を見出した。

本研究は高脂血症治療薬として普及しているスタチンに脂質低下作用を介さない多面的な効果により糖尿病性腎症の発症・進展を抑止する内服薬としての有用性を示したものであり、今後の糖尿病性腎症治療に貢献する業績であると評価された。