

[課程一2]

審査の結果の要旨

氏名 村岡和彦

本研究は、ほとんど検討がなされていない炎症性腎障害に関してループス腎炎モデル動物を用いてミネラルコルチコイド受容体(MR)の役割を検討し、治療応用可能な基礎的成績の確立を目指すものであり、下記の結果を得ている。

1. コントロールのMRL/+マウスに比較し、ループス腎炎モデル動物MRL/lprマウス未治療群で、BUNは上昇傾向を認め、尿アルブミン一日排泄量著明増加および糸球体、間質病変障害の進行を認めた。しかし、アルドステロン受容体拮抗薬エプレレノン (EPL) およびアルドステロン合成阻害薬FAD286 (FAD) 投与でこれらの改善を認め、抗アルドステロン薬の腎保護効果を証明できた。
2. 腎におけるTNF- α 、IL-6、TGF- β といった炎症マーカーもMRL/lprマウス未治療群で上昇していたが、EPLおよびFAD投与はこれも改善した。さらに、MRL/lprマウス未治療群では糸球体へのマクロファージ浸潤数の増加を認めたが、EPLおよびFAD投与はマクロファージ浸潤を改善した。しかし、腎のMR下流の一つであるSGK1発現はいずれの群でも差はなく、血清KはMRL/lprマウス未治療群で低下を認めず、腎臓におけるMR活性化を示唆する所見は得られず、EPLおよびFAD投与もこれらに影響しなかった。
3. EPLやFAD投与はMRL/lprマウス未治療群における抗ds-DNA抗体および抗ss-DNA抗体上昇を低下し、脾腫ならびに顎下腺炎も改善した。そこで、マクロファージが多く存在している脾臓について、炎症マーカーならびにMR下流因子のSGK-1発現の変化を調べた。その結果、MRL/lprマウスの脾臓で炎症マーカーのみならずSGK1も亢進しており、抗アルドステロン薬で低下していた。
4. 腎臓・脾臓でのiNOSの発現および尿中NOxがMRL/lprマウス未治療群で増加を認めることを確認でき、EPLはこれを改善した。これらの成績は、SLEではマクロファージMRが活性化し、NO産生増加を介して腎臓をはじめとする臓器障害を促進している可能性が示唆された。
5. MRL/+マウスに比べMRL/lprマウスの腹腔マクロファージではMR発現量は差が無いが、SGK-1発現増加をはじめとするMR活性の亢進を示唆する所見が得られた。また炎症マーカーおよびiNOSの発現増加も認めた。
6. 正常マウス骨髄マクロファージあるいは培養マクロファージ様細胞(RAW264.7細胞)を用いて、アルドステロンがサイトカイン刺激時のNO産生を促進できるかを調べた。骨髄マクロファージおよびRAW264.7細胞を用いた実験ではアルドステロン添加はサイトカイン刺激時のNO産生を促進するが、これはEPLによって抑制できることが示された。

以上、本研究はループスモデルである MRL/lpr マウスにおいてマクロファージ MR 亢進を伴う腎障害、顎下腺炎、脾腫が抗アルドステロン薬で改善し、その介在因子としてマクロファージの NO 産生が関与することを明らかにした。

本研究の結果から、抗アルドステロン薬がループス腎炎あるいは SLE 治療に有用である可能性が示され、学位の授与に値するものと考えられる。