

氏名	さ が だいすけ 嗟 峨 大 介
学位	博 士 (医学)
学位記番号	新大院博(医)第20号
学位授与の日付	平成17年 3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Bezafibrate Suppresses Rat Anti-glomerular Basement Membrane Crescentic Glomerulonephritis (ラット抗基底膜抗体腎炎における Bezafibrate の治療効果)
論文審査委員	主査 教授 追手 巍 副査 教授 下 條 文 武 副査 教授 山 本 格

博士論文の要旨

【目的】Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) 作動薬の免疫調節作用が近年注目されている。PPARs は発現部位の違いにより3つの Isoforms をもち、PPAR α 、 β 、 γ がある。PPARs はで ligand と結合して活性化され、retinoid receptor (RXRs) と heterodimer を形成し、脂質代謝や糖代謝などを支配する標的遺伝子の promoter 領域の PPAR response elements (PPREs) と結合する。Bezafibrate (BZF) は PPAR α の ligand として知られており、脂質代謝改善薬として世界的に広く使用されている。今回我々はラット抗 GBM 抗体腎炎モデルに BZF を経口投与し治療効果を検討した。

【方法】7週齢の Wistar Kyoto/NCrj ラットの尾静脈に抗 GBM 抗体を注射して、抗 GBM 抗体腎炎を誘発した。抗体注射前 day -7 から抗体注射後 day 7 まで BZF 0、44、133、400 mg/kg/日の経口投与処置を行い、day 7 に蓄尿、採血、腎摘出を行った。また、抗 GBM 抗体腎炎誘発後 day 3 から day 7 まで BZF 0、400 mg/kg/日の経口投与を行い、day 7 で同様に蓄尿、採血、腎摘出を行った。病理組織学的評価のため、PAS 染色を行い、各ラットにつき約100個の糸球体を観察して壊死や半月体形成などの病変を有する糸球体数を測定した。また、免疫組織化学染色により各ラット30糸球体の ED-1 陽性細胞数を測定した。その他、クレアチニン、総コレステロール、中性脂肪、血中 BZF 濃度、尿中蛋白及びクレアチニンを測定した。各群の腎から total RNA を生成して Northern blot を行い、組織障害分子として知られている macrophage metalloesterase (MME) の発現を分析した。定量化は Bas2000 (Fuji film) を用いた。in vitro での BZF の免疫調節作用を血中濃度と同等の BZF 濃度でのラット脾細胞の ConA による増殖反応で検討した。

【結果】抗 GBM 抗体腎炎誘発後 day -7 から day 7 まで BZF で処置した群において、133 mg/kg/日以上 の投与群で病変糸球体の割合は低下しており、400 mg/kg/日での病変糸球体形成は劇的に抑制された。また、ED-1 陽性細胞数は、133、400 mg/kg/日投与群では有意差を以って減少していた。抗 GBM 抗体腎炎誘発後 day 7 の蛋白尿抑制効果は病理組織学、免疫組織化学の結果に一致して、133 mg/kg/日以上で BZF 用量依存的に減少していた。血清クレアチンやクレアチンクリアランスは BZF 処置群が非処置群に比べ改善傾向を示したが、有意差はなかった。総コレステロールと中性脂肪は BZF 処置群が非処置群に比べ有意な低下を認めた。次に、抗 GBM 抗体腎炎誘発後 day 3 から day 7 まで BZF で処置した群では非処置群と比べ、病変糸球体は有意に抑制されており、ED-1 陽性単球・マクロファージの浸潤が減少していた。尿蛋白は、BZF 非処置群に比べ有意に抑制されていた。以上から、BZF は抗 GBM 抗体腎炎において腎組織障害抑制効果を持ち、

一定量以上では用量依存的に抑制することが分かった。また、腎での MME の mRNA 発現は BZF 処置群で有意に減少していた。これは、BZF による腎組織障害抑制効果と同様であり、BZF が MME の発現を抑制したことによって抗 GBM 抗体腎炎の進展を抑制したと考えられる。in vitro において、BZF は ConA で刺激した脾細胞の増殖を抑制した。このことから、BZF が免疫細胞の増殖抑制効果を持つことを示すことが分かった。

【結論】BZF は炎症細胞の機能抑制を介してラット抗 GBM 抗体腎炎モデルに対し劇的な治療効果を持つことが示された。抗 GBM 抗体腎炎誘発後、すなわち発症後からの BZF 処置でも、十分な治療効果を認めた。これらの治療効果は BZF の ED-1 陽性単球・マクロファージの浸潤抑制作用や MME などの糸球体障害分子の発現抑制作用を介していると考えられた。ヒトにおける半月体形成性糸球体腎炎の治療薬としての応用の可能性も示唆された。

審査結果の要旨

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) 作動薬の免疫調節作用が注目されている。Bezafibrate (BZF) は PPAR α の ligand として知られ脂質改善薬として注目される。申請者はラット抗 GBM 抗体腎炎モデルに BZF を経口投与し腎炎に対する治療効果を検討した。抗 GBM 抗体腎炎誘発ラットは BZF 0、133、400 mg/kg/日 (各 n=6) を経口投与し、蓄尿、採血、腎摘出を行った。in vitro での BZF の免疫調節作用をラット脾細胞の免疫複合体による IL-1 β 産生能と、ConA による増殖反応で検討した。BZF で処置すると蛋白尿は減少し、半月体形成率、ED-1 陽性単球・マクロファージの浸潤が減少した。免疫複合体による IL-1 β 産生は減少し、ConA で刺激した脾細胞の増殖も抑制された。BZF は単球・マクロファージの機能抑制を介してラット抗 GBM 抗体腎炎モデルに対し劇的な治療効果を示した。

以上、糸球体腎炎の新しい治療薬としての可能性を示唆した点に学位論文としての価値を認める。