

平成24年12月

清水翔吾 学位論文審査要旨

主査 岡田 太
副主査 富田 修平
同 松浦 達也

主論文

Nicorandil ameliorates ischaemia-reperfusion injury in the rat kidney

(ニコランジルはラット腎臓における虚血-再灌流傷害を改善する)

(著者：清水翔吾、齊藤源顕、木下ゆか子、大政史弥、Dimitriadis Fotios、庄盛浩平、
林篤、佐藤慶祐)

平成23年 British Journal of Pharmacology 163巻 272頁～282頁

学 位 論 文 要 旨

Nicorandil ameliorates ischaemia-reperfusion injury in the rat kidney

(ニコランジルはラット腎臓における虚血-再灌流傷害を改善する)

腎虚血-再灌流傷害は腎移植や腎がんによる部分切除等、臨床上避けることができない問題である。臓器機能の回復を遷延させ、重篤化すると長期の臓器機能障害を引き起こす。虚血-再灌流(ischaemia-reperfusion; I-R)傷害の病態においてATP感受性カリウム(K_{ATP})チャンネルが臓器、細胞の保護に重要な役割を担うことがこれまで報告されているが、腎での詳細は明らかでない。 K_{ATP} チャンネルはこれまでに細胞膜、ミトコンドリア内膜及び核膜に3つのサブタイプが報告されている。先行研究として、ミトコンドリア K_{ATP} チャンネル選択的開口薬ジアゾキサイド投与により酸化傷害、細胞死の抑制が報告されているが、相反する意見も存在する。

Nitric oxide (NO) donorとミトコンドリア K_{ATP} チャンネル開口作用を持つニコランジルは腎虚血-再灌流モデルに対して保護効果を持つ可能性がある。ニコランジル及び非選択的 K_{ATP} チャンネル開口薬クロマカリムの効果をラット腎虚血-再灌流モデルにて検討した。

方 法

8週齢雄性Sprague-Dawleyラット(n=6-8)を用いて、ペントバルビタール(50 mg/kg i. p.)麻酔下にて右腎摘出後、左腎動静脈の血流を30分間遮断した。その後血流を再開し、腎I-Rモデルとした。このI-Rモデルに対して、虚血10分前にニコランジル(3、10 mg/kg)を腹腔内投与したニコランジル群とクロマカリム(100、300 μ g/kg)を腹腔内投与したクロマカリム群、対照としてI-R群(無処置)と偽手術のコントロール群の計6群で実験を行った。そして、再灌流24時間後に尿、血液及び腎を採取し、生化学的、組織学的また分子生物学的に検討をおこなった。

結 果

糸球体傷害のマーカーである血清クレアチニンと尿中アルブミン値において、I-R群、ニコランジル群及びクロマカリム群はコントロール群と比べ有意な上昇が見られ、ニコランジル群とクロマカリム群のI-R群に対する有意な減少も見られなかった。しかし、近位尿細管の傷害マーカーである β_2 -Microglobulinにおいては、コントロール群と比較して、有意

に上昇したI-R群の値がニコランジル群及びクロマカリム群では有意に減少した。組織学的検討としてヘマトキシリン・エオジン (HE)、過ヨウ素酸シッフ (PAS)、マッソン・トリクローム染色の所見から、組織レベルでもI-Rによる近位尿細管傷害をニコランジルとクロマカリムは改善する傾向が見られた。K_{ATP}チャンネル構成因子であるK_{IR}6.1のタンパク発現は各群に有意な変化はなかったが、K_{IR}6.2ではI-R群においてコントロール群と比較して有意な減少が見られたのに対して、ニコランジル群及びクロマカリム群ではコントロール群のレベルまで発現が上昇した。

考 察

虚血-再灌流傷害は細胞内並びにミトコンドリア内のCa²⁺過負荷と再灌流時の急激な活性酸素産生がミトコンドリアPermeability Transition Pore (PTP)を開口させると考えられている。開口によりミトコンドリア機能が低下し、細胞壊死の重要な一因となる。近位尿細管上皮細胞はミトコンドリアが豊富に存在し、酸素消費量が多く、虚血による傷害を受けやすい。本研究においてもI-R群での近位尿細管傷害が観察されたが、ニコランジル及びクロマカリム投与により軽減された。K_{ATP}チャンネル開口薬は細胞内Ca²⁺過負荷を抑制し、ミトコンドリア機能傷害を抑制することが知られていることから、投与した薬物は主に近位尿細管に作用したことが本研究から推測できる。

先行研究では薬物の効果は糸球体を中心に評価されており、近位尿細管傷害に対する報告はなかったが、本研究によりK_{ATP}チャンネル開口薬は主に近位尿細管傷害を軽減させる可能性を持つことが示唆された。

結 論

腎虚血-再灌流傷害において、ニコランジルは近位尿細管傷害を軽減する可能性がある。