

平成 21年 2月

前田佐登子 学位論文審査要旨

主 査 長谷川 純 一
副主査 宮 川 征 男
同 村 脇 義 和

主論文

Combination therapy with olmesartan and temocapril ameliorates renal damage and upregulates the *klotho* gene in 5/6 nephrectomized spontaneously hypertensive rats
(オルメサルタンとテモカプリル併用療法は5/6腎摘高血圧ラットでの腎障害の進行を抑制し、*klotho*遺伝子の発現を増強する)

(著者：前田佐登子、宗村千潮、福井毅顕、石田千尋、村脇義和)

平成21年 Yonago Acta medica 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

Combination therapy with olmesartan and temocapril ameliorates renal damage and upregulates the *klotho* gene in 5/6 nephrectomized spontaneously hypertensive rats (オルメサルタンとテモカプリル併用療法は5/6腎摘高血圧ラットでの腎障害の進行を抑制し、*klotho*遺伝子の発現を増強する)

近年、慢性腎臓病は酸化ストレスを介して心血管病を引き起こす原因の一つと考えられている。最近アンジオテンシンIIがp47 phoxの発現を増強し、フリーラジカルの産生を増加することが知られている。また、老化抑制遺伝子である*klotho*遺伝子は主に腎で発現し酸化ストレスを軽減するが、慢性腎臓病ではその発現が低下していることが知られている。本研究ではアンジオテンシンII受容体拮抗薬のオルメサルタンとアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬のテモカプリルの、慢性腎不全ラットモデルにおける腎保護効果と*klotho*遺伝子発現への影響を検討した。

方 法

自然発症高血圧ラット(SHR)をControl群(8匹)、5/6腎摘群(8匹)、低用量オルメサルタン群(5/6腎摘+オルメサルタン 3 mg/kg/日 ; 8匹)、高用量オルメサルタン群(5/6腎摘+オルメサルタン 10 mg/kg/日 ; 8匹)、高用量オルメサルタン+テモカプリル併用群(5/6腎摘+オルメサルタン 10 mg/kg/日+テモカプリル 10 mg/kg/日 ; 8匹)の5群に割り当て、毎日1回、12週間薬剤を経口投与した。また、4週ごとに体重、血圧、尿量、尿蛋白を計測した。

12週間の収縮期血圧・尿蛋白の推移および12週後の腎組織、血清クレアチニン、尿中8-OHdG、腎組織中のTGF- β_1 mRNAと*klotho* mRNAを各群間で比較検討した。

結 果

収縮期血圧は、5/6腎摘群は術後より進行性に上昇したが、低用量オルメサルタン群および高用量群では有意に血圧低下が認められた。さらにテモカプリル併用群はより強く低下した。尿蛋白は、いずれの投薬群とも5/6腎摘群に比べて尿蛋白の減少傾向を認めた。特にテモカプリル併用群は5/6腎摘群に比べて4週後より有意に尿蛋白の減少を認めた。12週後の血清クレアチニン値は5/6腎摘群で上昇していたが、いずれの投薬群とも低下していた。

特にテモカプリル併用群でその低下は強かった。

摘出腎組織で観察した糸球体硬化度はいずれの投薬群とも5/6腎摘群に比べて有意に改善を認めた。特に、テモカプリル併用群はその改善度が強かった。尿中8-OHdGは、5/6腎摘群ではコントロール群に比べてわずかに上昇しているのみであったが、テモカプリル併用群のみで有意に低下していた。TGF- β_1 mRNAはコントロール群に比べて5/6腎摘群で著明に上昇していた。この上昇は、高用量オルメサルタン群およびテモカプリル併用群で有意に改善していた。

Klotho mRNAの発現はコントロール群に比べて5/6腎摘群で有意に低下していた。高用量オルメサルタン群およびテモカプリル併用群は5/6腎摘群および低用量オルメサルタン群よりも有意に発現を改善していた。

考 察

本研究で、投薬群は無投薬群より有意に腎障害の改善傾向が認められた。高用量オルメサルタン群では、投薬12週後の尿蛋白量は低用量群に比べて有意に低下しており、また高用量群のklotho mRNAやTGF- β_1 mRNA発現では5/6腎摘群と比べて有意差を認めており、用量依存的に腎保護効果を示すことが示唆される。

またテモカプリル併用群のみが、全ての測定項目で5/6腎摘群と比べて有意に改善傾向を示していた。ACE阻害薬はブラジキニンを増加して糸球体輸出細動脈拡張を増強させ、また血管内皮のNO産生を刺激すると報告されており、今回オルメサルタン単独よりも併用群の方が腎保護効果を示した理由のひとつと考えられる。

Klotho遺伝子は老化抑制遺伝子として知られており、insulin/insulin-like growth factor 1シグナルを阻害して酸化ストレスに抵抗性を示すといわれている。今回、5/6腎摘群ではコントロール群に比べてklotho mRNAの発現が著明に低下したが、高用量オルメサルタンおよびテモカプリル併用はklotho mRNA発現を有意に改善した。Klotho遺伝子は動脈硬化ラットの血管内皮機能を改善したとの報告もあり、腎障害患者でのレニン-アンジオテンシン系抑制薬の使用による心血管病の発症抑制にはklotho遺伝子の関与も示唆された。

結 論

オルメサルタンは用量依存的にTGF- β_1 mRNAの増加を抑制し、またklotho mRNAの発現低下を改善して腎保護効果を示した。さらに、オルメサルタンとテモカプリルの併用は、オルメサルタン単独に比べより強い腎保護効果を示した。