

学位論文抄録

セリンプロテアーゼ阻害薬の腎線維化に対する効果
(The antifibrotic effect of a serine protease inhibitor in the kidney)

森永 潤

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻腎臓内科学分野

指導教員

富田 公夫 前教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻腎臓内科学分野

紹介教授

尾池 雄一 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻分子遺伝学分野

学位論文抄録

【目的】慢性腎臓病では、その原因がいかなる疾患であっても最終的に共通経路をたどり末期腎不全へと至る。その共通経路の中で腎間質の線維化は非常に重要であり、腎機能予後に多大な影響を与える。更に、腎線維化の病態では活性化線維芽細胞が極めて重要であり、その活性化促進因子として TGF- β が中心的な役割を担うと考えられている。過去に *in vitro* の系で幾つかのセリンプロテアーゼ阻害薬が TGF- β シグナルを阻害することが報告されていることから、私たちは、合成セリンプロテアーゼ阻害薬であるメシル酸カモスタット(CM)も同様に TGF- β シグナルを阻害し、腎線維化の進行を改善するのではないかと考え、検証実験を行った。

【方法】 *in vitro* の実験では、腎線維芽細胞 (NRK-49F)への TGF- β 1 刺激に対する CM の効果を検討した。次に *in vivo* の実験を行った。プロトコール 1 では、8 週齢の Sprague-Dawley ラットに片側尿管結紮(UUO)を作製し、同時に CM 徐放ペレットもしくはプラセボペレットを投与した後、14 日目に sacrifice した。プロトコール 2 では、UUO 術後 7 日目から CM ペレットを投与し、その他はプロトコール 1 と同じとした。

【結果】 TGF- β 1 刺激により TGF- β 1 型受容体, ERK1/2, smad2/3 のリン酸化や、 α -smooth muscle actin (α -SMA), connective tissue growth factor (CTGF), plasminogen activator inhibitor (PAI) -1 など線維化促進マーカーの発現が亢進した。これらは全て CM によって有意に抑制された。動物実験の結果、UUO にて腎シリウスレッド染色、コラーゲンの発現、ヒドロキシプロリンアッセイなどの腎線維化マーカーが著明に上昇したが、CM はこれらを有意に改善した。腎組織中のマクロファージ浸潤、TGF- β 1 発現、ERK1/2 と smad2/3 のリン酸化、 α -SMA, CTGF, matrix metalloproteinase (MMP)-2 レベルは UUO にて著明に亢進した。CM 投与にて腎組織中のマクロファージ浸潤と TGF- β 1 発現は影響を受けなかったにも関わらず、興味深い事に ERK1/2 と smad2/3 のリン酸化、 α -SMA, CTGF, MMP-2 レベルは有意に減少した。CM 投与によりプロトコール 2 においてもプロトコール 1 と同様の抗腎線維化効果が認められた。

【考察】 これらの研究結果から、CM は TGF- β シグナル阻害を介して腎線維化を改善すると考えられた。

【結論】 私たちは、CM が腎線維化と慢性腎臓病に対する新規治療薬になり得ると考える。今後も更なるデータの蓄積が望まれる。