

# 琉球大学学術リポジトリ

スーパーオキシドジスムターゼ様物質tempolは脳卒中易発症高血圧自然発症ラットの高血压進展期における腎障害を増悪させる

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学 公開日: 2014-07-01 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 洲鎌, 郁子, Sugama, Ikuko メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/29257">http://hdl.handle.net/20.500.12000/29257</a>

(別紙様式第3号)

## 論 文 要 旨

### 論 文 題 目

Superoxide dismutase mimetic, tempol, aggravates renal injury in advanced-stage stroke-prone spontaneous hypertensive rats.

(スーパーオキシドジスムターゼ様物質 tempol は脳卒中易発症  
高血圧自然発症ラットの高血压進展期における腎障害を増悪させる)

氏名 洲鎌有子 

【背景】高血圧の発症および進展に酸化ストレスが関与していることが示されている。高血圧モデルラットにおいて抗酸化薬スーパーオキシドジスムターゼ様物質 tempol を若い週齢から投与開始した場合、腎血管抵抗の上昇、血管のリモデリング、高血圧発症を予防できることが報告されている。しかしながら、高血圧性臓器障害を既に合併した進展期の段階から抗酸化薬を開始した場合の降圧および臓器保護効果については明らかではない。本研究では、進展期から開始した抗酸化剤の高血圧および高血圧性腎障害に対する効果を検討するために、脳卒中易発症高血圧自然発症ラット（SHRSP）に対し腎障害をすでに有する段階から抗酸化剤 tempol を投与し、その効果について検討した。

【方法】24週齢の雄性 SHRSP を用い、tempol (20 mg/kg/day)、低濃度カンデサルタン (0.2 mg/kg/day)、高濃度カンデサルタン (4 mg/kg/day)、ヒドララジン (30 mg/kg/day)

+ ヒドロクロロサイアザイド (4.5 mg/kg/day) を飲水投与し 8 週間治療を行った。隔週で血圧を測定し血液や尿、腎皮質組織を用いて治療前後での腎機能および酸化ストレスの評価を行った。また、腎臓皮質におけるコラーゲンタイプ I およびタイプ III、TGF- $\beta$  1、CTGF の遺伝子発現を検討した。さらに組織染色において腎皮質の間質の線維化や糸球体硬化の程度、糸球体径を評価した。

【結果】 未治療の 32 週齢 SHRSP 群では血圧は非常に高く、高濃度カンデサルタン群、ヒドララジン + ヒドロクロロサイアザイド群では血圧およびクレアチニンクリアランスの改善を認めたが、tempol 群では改善はみられなかった。酸化ストレスは tempol 群で有意に減少しており、他の治療群でも減少傾向を認めた。蛋白尿は tempol 群で増加し、他の治療群では減少していた。組織学的には tempol 群で傍髄質ネフロンにおける糸球体硬化および間質の線維化の増悪がみられ、他

の治療群で有意な改善を認めた。カンデサルタン群、ヒドララジン＋ヒドロクロロサイアザイド群ではコラーゲンⅠおよびⅢの遺伝子発現の減少がみられ、tempol群、ヒドララジン＋ヒドロクロロサイアザイド群ではTGF- $\beta$ 1の増加を認めた。腎皮質表層に比べ皮髄境界皮質の糸球体径はより大きく、皮髄境界皮質では大きな径と小さな径の糸球体の割合がtempol群で増加し、高濃度カンデサルタン群、ヒドララジン＋ヒドロクロロサイアザイド群では中程度の径の糸球体の割合が増加していた。

【結論】高血圧の進展期における抗酸化剤tempolの使用は、降圧効果に乏しく、むしろ腎障害を悪化させる可能性がある。その機序として抗酸化剤使用による糸球体血行動態異常の関与が示唆された。進行した段階の高血圧性腎障害の進展抑制には降圧とともにレニンアンジオテンシン系を抑制することが重要であると考えられた。