

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	http://hdl.handle.net/20.500.12000/29257

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	洲鎌 郁子
論文審査委員	審査日	平成 26年 5月 13日	
	主査教授	酒井 哲郎	印
	副査教授	斎藤 誠一	印
	副査教授	植田 真一郎	印
(論文題目)			
<p>Superoxide dismutase mimetic, tempol, aggravates renal injur 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圧進展期における腎障害を増悪させる)</p>			
(論文審査結果の要旨)			
<p>上記論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義と学術的水準について慎重に検討し、以下のような審査結果を得た。</p>			
<p>1. 研究の背景と目的 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きている。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、高血圧の発症や進展、および高血圧性臓器障害を予防できると報告されてきた。しかし、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未だ不明確である。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ている。</p>			
<p>2. 研究内容 24 週齢の SHRSP を用い、tempol(20mg/kg/day、tempol 群)、低濃度カンデサルタン(0.2mg/kg/day、低濃度 ARB 群)、高濃度カンデサルタン(4mg/kg/day、高濃度 ARB 群)、ヒドララジン(30mg/kg/day)+ヒドロクロロサイアザイド(4.5mg/kg/day) (HH 群) を各 8 週間投与したもの、および未治療群について以下の実験を行った。 未治療の 32 週齢 SHRSP 群では血圧は非常に高く、クレアチンクリアランスも低かった。その一方、高濃度 ARB 群、HH 群では血圧およびクレアチンクリアランスの改善を認めた。しかしながら、tempol 群ではこれらの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。腎機能については、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。ARB 群、HH 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る一方で、</p>			

tempol 群、HH 群では TGF- β 1 の増加を認めた。糸球体径の計測では、全体的に各群ともに、腎皮質表層に比べ皮髄境界皮質の糸球体径はより大きい傾向がみられたが、特に tempol 群では、皮髄境界皮質において比較的大きい糸球体が多くみられた。高濃度 ARB 群、HH 群では中程度の径の糸球体の割合が増加していた。

tempol 群の皮髄境界皮質で糸球体硬化の増強および大きいサイズの糸球体数の増加がみられたことから、この群において、糸球体血行動態の変化、糸球体高血圧が生じていた可能性が示唆された。

3. 研究成果の意義と学術的水準

本研究では、抗酸化剤 tempol を高血圧性腎障害がすでに生じている 24 週齢から使用すると、降圧効果は乏しく、むしろ腎障害を悪化させることが示された。一方、レニン・アンジオテンシン阻害薬の使用では腎障害の改善がみられた。

本研究の結果は、腎保護の観点からみると、既に腎障害を有した高血圧患者に対する治療においては、抗酸化治療のみに主眼を置くのではなく、全身の十分な降圧およびレニン・アンジオテンシン系の阻害を行うことが重要であることを示した点で、臨床腎臓学上、大きな意義があるといえる。

なお、本研究のように臓器障害が進行した高血圧動物モデルでの酸化ストレスの研究はほとんどなく、世界に先駆けて行われた点で非常に意義が高い。

以上により、本論文は学位授与に十分値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
 - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。