

一 般 演 題 抄 録

1. 脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) の食塩負荷による腎障害に対する TXA₂ 受容体拮抗薬の腎保護作用

永谷 裕介 大島 佳奈 東野 英明

近畿大学医学部薬理学教室

目的 食塩の過剰摂取により高血圧性臓器障害や慢性腎臓病が悪化し、食塩感受性高血圧での血管病変や腎障害にトロンボキサン A₂ (TXA₂) を介した炎症の関与が示唆されている。重症高血圧における食塩の過剰摂取による腎障害の機序を検討するために、脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) の食塩負荷による腎障害に対して TXA₂/プロスタグランジン H₂ 受容体 (TPR) 拮抗薬である ONO-8809 の腎保護作用を検討した。

方法 6 週齢の雄性 SHRSP/Kpo を通常食群、高食塩群 (2% NaCl), 高食塩・薬物投与群 (2% NaCl+0.6 mg/kg/day ONO-8809) の 3 群に分け、8 週間経口投与を行い、血圧および腎機能評価 (血漿クレアチニン, 24 時間クレアチニンクリアランス), 腎組織学的検討 (糸球体硬化指数, 細動脈硬化指数, 線維化測定), 免疫組織学的検討 (ED1, MCP1, ニトロチロシン染色) をおこなった。

結果 8 週間投与後, 14 週齢の血圧は 3 群共に有意差が無かったが, 通常食群に比べ高食塩群では血漿クレアチニン, 24 時間クレアチニンクリアランスの悪化, 腎組織での糸球体の硬化, 細動脈の増殖, 壊死像や線維化が見られたが, 薬物投与群でそれらは改善した。免疫組織学的検討では高食塩群で糸球体や尿細管間質, 特に血管周囲にマクロファージの浸潤と, MCP1, ニトロチロシンの高発現がみられ, それを ONO-8809 は改善した。

考察 食塩負荷により血圧非依存性に炎症反応が起こり, TPR を介して腎障害をきたし, 細動脈で炎症細胞の浸潤がみられたが, これらを TPR 拮抗薬の ONO-8809 が改善した。したがって, 食塩負荷 SHRSP の腎臓では血圧非依存性に TXA₂ を介した炎症が腎機能や腎組織の悪化に関与していたと推測でき, これを TPR 拮抗薬が改善させた。

2. ES 細胞表面での u-PA の効率的発現と機能

建部 仁志 永井 信夫 岡田 清孝 河尾 直之 上嶋 繁 松尾 理

近畿大学医学部第 2 生理学教室

線溶系蛋白分解酵素である urokinase-type plasminogen activator (u-PA) は, 血栓溶解を引き起こす線溶反応のみならず細胞外マトリックス (extracellular matrix: ECM) 蛋白質の分解や, 種々の細胞表面に存在するその receptor (u-PAR) を介して多様な生命現象に関わることが明らかになってきている。また, 最近, embryonic stem cell (ES 細胞) や induced pluripotent stem cell (iPS 細胞) の研究が進み再生医療への臨床応用が期待されている。これらの細胞は, 各組織を構成する細胞へ分化誘導し移動や増殖を起こす。これらの細胞の増殖や移動には, その周囲のタンパク分解活性が必要と考

えられる。そこで, ES 細胞に対する u-PA の反応性を検討した。

マウス ES 細胞の培養濾液中には, plasminogen activator (PA) 活性が存在しなかった。また, u-PA 活性は, マウス ES 細胞の存在下で増強した。u-PA を反応させたマウス ES 細胞は, 膜表面に u-PA 活性を保持していた。

以上のことより, マウス ES 細胞は, 細胞表面に u-PA 活性を保持する能力を持ち, その周囲の蛋白分解活性を u-PA を利用して効率よく発現することができると思われる。