

# 論文内容要旨

論文題目

Angiotensin II type I receptor blockade, olmesartan medoxomil, attenuates lipid peroxidation in renal injury induced by subtotal nephrectomy

(腎摘モデルラットにおけるオルメサルタンの脂質酸化ストレス抑制効果に関する検討)

責任講座：器官病態統御学講座 循環・呼吸・腎臓内科学分野

氏名：高橋 俊之

## 【内容要旨】

【背景】酸化ストレスは腎疾患の進行に重要な役割を果たしていることが報告されている。マロンジアルデヒド(MDA), アクロレイン(ACR), 4ヒドロキシノネナール(4HNE)は、脂質酸化ストレスのマーカーとして知られており、糖尿病や高血圧に伴う血清レベルの上昇や動脈硬化壁にその局在が報告されている。また、アンギオテンシンIIタイプI受容体拮抗剤であるオルメサルタンは、降圧作用のある薬剤であるとともに抗酸化作用をもつことが言われている。我々は、進行性腎不全モデルである腎摘モデルラットを作成しその脂質酸化ストレス産物の動態とオルメサルタンの抗酸化効果について検討を行った。

【目的】進行性腎不全モデルにおけるオルメサルタンの脂質酸化ストレス抑制効果を明らかにする。

【方法】5/6腎摘モデルラットを作成し3群に分け、それぞれ vehicle (SNx+V 群), オルメサルタン 0.5mg/kg/day (SNx+ARB0.5 群), 10mg/kg/day (SNx+ARB10 群)を8週間経胃管投与した。腎摘を行わない群 (Sham 群)をコントロールとした。体重, 血圧, 腎重量, 血清クレアチニン (sCr) の測定を行うとともに、PAS 染色にて腎組織の評価を行った。脂質酸化ストレスは、免疫組織染色とウェスタンブロッティングにより評価を行った。

【結果と考察】Sham 群に比べ、他の群では血圧や sCr の上昇を認めた。PAS 染色標本では、SNx+V 群において、糸球体硬化の進行や尿細管拡張、間質の線維化を認めた。オルメサルタン投与により容量依存的に腎組織変化は抑制された。免疫組織染色において MDA, ACR, 4HNE の発現は Sham 群では指摘できないが、SNx+V 群では硬化糸球体や拡張した尿細管に強く発現し、ウェスタンブロットにおいて 30~90kDa で MDA, ACR と結合した蛋白を認めた。オルメサルタン投与により、脂質酸化ストレスは容量依存性に抑制された。SNx+ARB0.5 群と SNx+ARB10 群間は血圧降下作用に有意差が無く、オルメサルタンは降圧効果以外にも、抗酸化作用が容量依存的に増強されていくことが示唆された。MDA, ACR, 4HNE が主に糸球体に発現していることから、5/6腎摘モデルラットの腎臓にもたらされる脂質酸化ストレスの標的は、同部位にあると考えられた。以前にオルメサルタンはその降圧効果により腎障害進行の抑制が報告されていたが、我々の研究では加えて脂質酸化ストレスの抑制が腎障害抑制に関与している可能性が示唆された。

【結論】脂質酸化ストレスは腎障害の進行に伴い増加していた。また、オルメサルタンは降圧効果のみならず、抗酸化効果により腎障害進行抑制をもたらす可能性が示唆された。

平成 19 年 1 月 1 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿


## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名：高橋 俊之

論文題目：Angiotensin II type I receptor blockade, olmesartan memedoxmil, attenuates lipid peroxidation in renal injury induced by subtotal nephrectomy

(腎摘モデルラットにおけるオルメサルタンの脂質酸化ストレス抑制効果に関する検討)


審査委員：主審査委員

富田 善彦 

副審査委員

仲川 義人 

副審査委員

本山 悌一 

審査終了日：平成 19 年 1 月 31 日

### 【論文審査結果要旨】

酸化ストレスは腎疾患の進行に重要な役割を果たしていることが報告されている。マロンジアルデヒド(MDA)、アクロレイン(ACR)、4ヒドロキシノネナール(4HNE)は、脂質酸化ストレスのマーカーとして知られており、糖尿病や高血圧に伴う血清レベルの上昇や動脈硬化壁にその局在が報告されている。また、アンギオテンシンIIタイプI受容体拮抗剤であるオルメサルタンは、抗酸化作用をもつ。本研究では、進行性腎不全モデルである腎摘モデルラットを作成し、その脂質酸化ストレス産物の動態とオルメサルタンの抗酸化効果について検討を行った。Sham群に比べ、vehicle投与群では血圧、血清クレアチニンの上昇を認め、糸球体硬化や尿細管拡張、間質の線維化を認めた。オルメサルタン投与により、血圧の上昇は抑制され、腎組織変化は容量依存的に抑制された。免疫組織染色においてMDA、ACR、4HNEの発現はvehicle群で硬化糸球体や拡張した尿細管に強く発現し、ウェスタンブロットにおいて30~90kDaでMDA、ACRと結合した蛋白を認めた。オルメサルタン投与により、これら脂質酸化物質の発現も容量依存性に抑制された。SNx+ARB0.5群とSNx+ARB10群間は血圧降下作用に有意差が無く、オルメサルタンは降圧効果以外にも、抗酸化作用が容量依存的に増強されていくことが示唆された。以上の結果から、腎障害時にオルメサルタンを投与することで、脂質酸化ストレスの抑制による腎障害抑制効果が期待できることを示しており、新たな知見として学位授与に値するものと考えられる。

(1, 200字以内)