

Synergistic Protective Effects of Mizoribine and Angiotensin II Receptor Blockade on Cyclosporine A Nephropathy in Rats

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2013-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 遠藤, 周 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001388

順天堂大学 博士(医学)

氏名 遠藤 周

論文題名 Synergistic Protective Effects of Mizoribine and Angiotensin II Receptor Blockade on Cyclosporine A Nephropathy in Rats

(シクロスポリン腎症モデルラットにおけるミゾリビンとアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬併用による腎症進展抑制効果の検討)

論文内容の要旨

背景：カルシニューリン阻害薬のひとつであるシクロスポリンは腎疾患分野において有用な免疫抑制剤であり、腎移植後やステロイド依存性／抵抗性ネフローゼ症候群の長期管理等で幅広く使用されている。一方で、長期投与によってシクロスポリン腎症と呼ばれる腎線維化を主体とする慢性腎障害等の副作用を呈し、使用中止を余儀なくされることも少なくない。シクロスポリン腎症の増悪因子として、血管障害と関連の深いアンジオテンシンⅡや腫瘍増殖因子の増加、マクロファージ浸潤等が知られている。近年、日本で開発された代謝拮抗薬の一つであるミゾリビンの腎線維化抑制効果の報告が散見され、我々の研究グループは前研究においてシクロスポリン腎症モデルラットにミゾリビンを併用する事で、腎線維化が抑制される事を証明し報告した。(Hara S, et al. *Pediatr Res*, 66 (5) : 524-7, 2009) しかし前研究ではミゾリビンの線維化抑制効果が示された一方で、シクロスポリン腎症の病態の本態として考えられている血管障害の抑制効果は認められなかった。本研究では、腎血管障害に対する抑制効果の報告があるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬をミゾリビンと併用する事でシクロスポリン腎症の進展抑制効果があるか否かを検討した。

方法：Sprague-Dawley ラットを以下の7つのグループに分けた。①シクロスポリン群 ②シクロスポリン+ミゾリビン群 ③シクロスポリン+バルサルタン (アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬) 群 ④シクロスポリン+ミゾリビン+バルサルタン群 ⑤ミゾリビン群 ⑥バルサルタン群 ⑦コントロール群 (n=5)。上記薬剤を4週投与後、腎組織及び各種パラメーターを評価した。

結果：シクロスポリン投与により典型的なシクロスポリン腎症の病理所見が再現された。シクロスポリン腎症に対し、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の投与は有意に血管障害を抑制し、ミゾリビンとアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の併用は、血管障害・腎線維化・マクロファージ浸潤、および腫瘍増悪因子の遺伝子発現を有意に減少させた。

結論：ミゾリビンとアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の併用はシクロスポリン腎症の進展抑制効果を示し、これらの知見はシクロスポリンの長期投与が避けられない患者にとって長期治療戦略の一つに成り得る事が示唆された。