

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 乙第 2316 号

## Effect of AST-120 on Endothelial Dysfunction in Adenine-Induced Uremic Rats

(アデニン尿毒症ラットにおける血管内皮障害に対する AST-120 の効果)

稲見 裕子 (いなみ ゆうこ)

博士 (医学)

### 論文内容の要旨

慢性腎臓病 (CKD) は心血管疾患 (CVD) の独立した危険因子であり、血管内皮障害に起因すると言われている。尿毒物質の 1 つであるインドキシル硫酸 (IS) は CKD 患者で高値となり、さらに腎機能低下を招くことが知られている。経口炭素吸着製剤 AST-120 は腸内でインドールを吸着し腎不全の進行を遅らせる。CKD 患者や動物の CKD モデルでは組織学的または機能的悪化を防ぐと報告されているが、CVD や早期腎機能障害においては明らかではない。今回我々は CKD モデルであるアデニン尿毒症ラットを用い、動脈硬化の初期段階である単球接着の評価と AST-120 の単球接着への抑制効果、接着分子の変化を検討した。

24匹のラットを12匹ずつに分け、3週間普通食とアデニン含有食で飼育したのち、さらに両群それぞれ6匹ずつをAST-120投与群と非投与群に分け4週間飼育した。コントロール群、コントロール+AST-120群、アデニン群そしてアデニン+AST-120群の4つのグループとした。0、21、49日目にラットの血圧・体重と血液生化学データを収集し、49日目の胸部大動脈を使用して分岐部周囲での内皮細胞の単球接着数と接着・動脈硬化に関連する因子のmRNAの発現を検索した。また、ヒト臍静脈内皮細胞(HUVEC)でのICAM-1とVCAM-1のmRNA発現を検討した。

アデニン投与群では血清 UN・Cr・IS の値が上昇し、AST-120 投与によって IS 値は低下した。ペントシジン値は低下しなかった。単球接着数はアデニン投与群で明らかに増加し、AST-120 投与によって抑制された。血清 Cr と IS は明らかな正の相関を示した。血管における接着分子や動脈硬化関連因子の mRNA は、アデニン投与群では、VCAM-1 と TGF-β1 mRNA の発現上昇が認められた。しかし、AST-120 はアデニンで亢進した VCAM-1 と TGF-β1 mRNA を抑制していなかった。HUVEC では ICAM-1 と VCAM-1 の mRNA 発現はアデニン濃度依存的に増加した。

CKD でも、血管内皮細胞への単球接着は促進され、AST-120 投与によって単球接着の増加が抑制された。AST-120 を投与することによって血管障害の進行が抑制される可能性が示唆された。