

An acute effect of a selective endothelin-A receptor antagonist, S-0139, against cyclosporine-induced reduction of the renal cortical blood flow

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 石川, 晃 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1544

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 267号	学位授与年月日	平成 9年12月26日
氏名	石川 晃		
論文題目	<p>An acute effect of a selective endothelin-A receptor antagonist, S-0139, against cyclosporine-induced reduction of the renal cortical blood flow (シクロスポリン投与に起因する腎皮質血流低下に対する選択的エンドセリン A 受容体拮抗薬 S-0139 の急性効果)</p>		

博士(医学) 石川 晃

論文題目

An acute effect of a selective endothelin-A receptor antagonist, S-0139, against cyclosporine-induced reduction of the renal cortical blood flow

(シクロスポリン投与に起因する腎皮質血流低下に対する選択的エンドセリンA受容体拮抗薬S-0139の急性効果)

論文内容の要旨

〔はじめに〕

シクロスポリンは、優れた免疫抑制剤である。しかし、その副作用に腎毒性がある。現在、腎系球体輸入細動脈の攣縮による腎血流の低下が、シクロスポリン腎毒性の主な原因と考えられている。そして、シクロスポリン投与に起因する血管の攣縮に対するエンドセリン受容体拮抗薬の有用性が示唆されつつある。そこで申請者は、これまでに申請者自身が得た実験結果に基づき、シクロスポリン投与時に観察される腎皮質血流の低下に対する、非ペプチド性選択的エンドセリンA受容体拮抗薬 S-0139の急性効果について検討した。

〔材料ならびに方法〕

実験には、10週齢のWistar系雄ラットを各群10匹ずつ使用した。実験群は、体重1 kg、1分間当たり0.1 mgのシクロスポリンを投与した Group 1、同量のシクロスポリンと、体重1 kg、1分間当たり0.2mgのS-0139を両方投与した Group 2、溶媒のみ投与して対照群とした Group 3の3群とした。シクロスポリンと S-0139の溶媒には生理的食塩水を用いた。なお、本実験の各薬剤の投与量は、予備実験の結果をもとに決定した。体重1 kg当たり1000mgのurethaneをラットの腹腔内に投与して麻酔し、右大腿静脈から微量注入ポンプを用いて4時間にわたり薬剤を持続投与した。投与開始前と開始後30分毎に水素ガスクリアランス法で腎皮質血流を測定。その後、右大腿動脈から採決し、血清中のクレアチニン値とカリウム値、血漿中のエンドセリン1値とレニン活性、全血中のシクロスポリン濃度を測定し、結果を比較検討した。

〔結果〕

実験中、Group 2と3の腎皮質血流には変化が認められなかったが、Group 1の腎皮質血流は、他の2群と比較して有意に低下した。Group 3と比較して、Group 2の血清クレアチニン値とカリウム値に有意な変化は認められなかったが、Group 1の血清クレアチニン値とカリウム値は有意に上昇していた。Group 3と比較して、Group 1と2の血漿エンドセリン1値は有意に上昇していた。血漿レニン活性には3群間で有意な差は認められなかった。Group 1と2の全血シクロスポリン濃度に有意な差は認められなかった。

〔考察〕

シクロスポリン投与に起因する血管の攣縮に対するエンドセリン受容体拮抗薬の効果について、LaneseらやKivlighnらが選択的エンドセリンA受容体拮抗薬BQ-123を用いた実験を行い、その有用性を報告している。Miharaらによれば、S-0139はBQ-123の10倍の力価を有する薬剤である。今回申請

者は、主に腎皮質血流の変化等に注目した実験を行ったが、その結果 S-0139は BQ-123よりも少ない量でシクロスポリン投与に起因する血管の攣縮を防ぐことが示唆された。また、シクロスポリン投与時の血管の攣縮にエンドセリン1が関与していることが示唆された。

シクロスポリンを過量に投与すると近位尿細管上皮細胞の空胞変性が生じることから、シクロスポリンは、腎の血行動態のみならず尿細管の機能にも影響を及ぼすと考えられる。Group 1で観察された血清カリウム値の上昇は、血流低下と尿細管機能低下の両者が原因と思われる。しかし、血流が低下しなかった Group 2の血清カリウム値は上昇していなかったことから、尿細管の機能障害はシクロスポリンによる1次的な変化ではなく、シクロスポリンによる血流低下に起因する2次的変化である可能性が高い。

3群の血漿レニン活性に有意な差が認められなかったが、これはシクロスポリンが誘導したエンドセリン1が、レニン分泌を抑制したためと考えられる。したがって、シクロスポリン腎毒性の発症にレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系が関与している可能性は低い。

酸化窒素、細胞内カルシウム、プロスタグランジン等、種々の物質がシクロスポリンによる血管攣縮を媒介する物質の候補に挙げられているが、エンドセリンがそれらの産生を司っていることから、エンドセリンがシクロスポリン腎毒性発症の鍵となる物質であると考えられる。

〔結論〕

非ペプチド性選択的エンドセリンA受容体拮抗薬 S-0139に、シクロスポリン腎毒性予防効果のあることが示唆された。また、シクロスポリン腎毒性の発症に、エンドセリン1が重要な役割を担っていることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

腎移植に免疫抑制薬の使用は欠かせない。免疫抑制薬の一つにシクロスポリンがあり、すでにわが国においても腎移植の臨床において広く用いられている。しかし、その副作用に腎毒性がある。この腎毒性を抑制する薬があれば、患者にとって福音となる。その抑制薬についての研究である。

申請者は、シクロスポリン投与による腎毒性発生時に、1) 血清クレアチニン値が上昇する、2) 血清カリウム値が上昇する、3) クレアチンクリアランスが低下する、4) 腎皮質組織血流が低下する、5) 傍糸球体細胞内のレニン顆粒は増大するが、末梢血中のレニン活性には変化がない、などという実験結果を認めている。また、血管内皮細胞由来の血管収縮物質エンドセリンが末梢血中に上昇していることを確認した。

現在、腎糸球体輸入細動脈の攣縮による腎血流の低下がシクロスポリン腎毒性の主な原因であると考えられており、選択的エンドセリンA受容体拮抗薬 (BQ123) が有効であるという報告がある。そこで申請者は、シクロスポリンによる腎血流低下に対する非ペプチドである新規エンドセリン受容体拮抗薬 S-0139の効果に関する実験を行った。

ラットを、シクロスポリン単独投与群、シクロスポリンと S-0139併用群、生理的食塩水群の3群に分け、各群10匹で、水素ガスクリアランス法による腎皮質血流を指標に比較検討した。その結果 S-0139は、腎皮質血流量の減少を有意に抑制した。

これは、シクロスポリン投与に起因する血管の攣縮を選択的エンドセリンA受容体拮抗薬の BQ123が抑制するという報告を確認するとともに、シクロスポリン腎毒性の発症にエンドセリンが重要な役割を

担っていることを示唆する結果である。また S-0139は BQ123と異なり非ポリペプチドで、10倍強い力価を有することから、経口使用によるシクロスポリン腎毒性予防薬となる可能性を示すものである。

以上の研究成果に関連して次の様な試問を行った。

- 1) シクロスポリン腎毒性の発症機序
- 2) レニン顆粒の測定方法
- 3) シクロスポリン腹腔内投与時の血中濃度の推移
- 4) シクロスポリンによる腎皮質血流減少を防ぐ、エンドセリン受容体拮抗薬以外の薬
- 5) シクロスポリンによる腎皮質血流減少を防ぐ薬と抗エンドセリン剤との関連
- 6) エンドセリン受容体の分布
- 7) ウレタンを麻酔に使った理由
- 8) S-0139を単独注射したときの血圧変化について
- 9) エンドセリン分泌を惹起する誘因
- 10) エンドセリン単独注射による腎血流の変化について
- 11) シクロスポリンによる血清カリウム値上昇のメカニズム
- 12) 腎皮質血流測定法の問題点
- 13) 腎内レニンと血中レニンの関連性
- 14) レニン分泌抑制のメカニズム

以上の試問に対し、申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、本論文は博士（医学）の学位論文としてふさわしいものであると論文審査委員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 中 島 光 好

副査 教授 高 田 明 和 副査 助教授 菱 田 明