



The mechanisms for protective effects of free radical scavengers on gentamicin-mediated nephropathy in rats

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 中島, 敏晶 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1013

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	医博第 160号	学位授与年月日	平成 6年 3月25日
氏 名	中 島 敏 晶		
論文題目	The mechanisms for protective effects of free radical scavengers on gentamicin – mediated nephropathy in rats (ゲンタマイシン誘発急性腎不全の活性酸素消去物質による予防効果の機序に関する研究)		

医学博士 中島敏晶

論文題目

The mechanisms for protective effects of free radical scavengers on gentamicin-mediated nephropathy in rats

(ゲンタマイシン誘発急性腎不全の活性酸素消去物質による予防効果の機序に関する研究)

論文の内容の要旨

生体内の様々な代謝過程で酸素分子が活性化され、反応性の高い分子種、活性酸素が産生される。活性酸素は細胞障害、臓器障害をきたし、多くの疾患の発症、進展におけるその関与が報告されている。今回は、アミノグリコシド系抗生物質のひとつであるゲンタマイシンを用い急性腎不全モデルを作成し、その発症機序における活性酸素の関与を検討した。superoxide anionを減少させる superoxide dismutase (SOD) と、hydroxyl radical を消去する dimethylthiourea (DMTU) の2種類の活性酸素消去物質のゲンタマイシン誘発急性腎不全における効果について検討した。ゲンタマイシン誘発急性腎不全では、腎血流の減少、糸球体限外濾過係数の低下が糸球体濾過値 (GFR) の減少に重要であり、その発症に血管作動性物質の関与が報告されている。本研究では、ゲンタマイシンによる尿細管障害とともに腎血行動態に及ぼす活性酸素消去物質の影響についても検討した。

雄SDラットにゲンタマイシン40mg/kgを連日13日間皮下注射し、急性腎不全を惹起する。ゲンタマイシン投与群を、ゲンタマイシン単独群、SOD (30mg/kgを連日13日間皮下注射) 併用群、DMTU (125mg/kgを1日2回連日13日間腹腔内注射) 併用群の3群に分け、14日目に腎機能、尿細管障害 (腎組織像、腎皮質 malondialdehyde (MDA) の測定、尿中 NAG 排泄量)、及び内因性血管作動性物質 (腎皮質内エンドセリン、レニン活性、及び血管内皮由来血管拡張性物質) について検討した。血管内皮由来血管拡張性物質については、その活性を反映する指標とされている尿中の cGMP について検討した。

ゲンタマイシン単独群では尿細管障害、腎皮質 MDA 値の上昇を認め、GFR (1.20 ± 0.07 vs 0.33 ± 0.02 ml/min/kidney, $p < 0.01$)、腎血流量 RBF (4.80 ± 0.26 vs 3.62 ± 0.23 ml/min/kidney, $p < 0.05$) の低下を認めた。また、尿中 cGMP 排泄量の低下 (2.75 ± 0.56 vs 0.35 ± 0.05 nM/mg creatinine, $p < 0.01$) とともに、腎皮質内エンドセリン (273.6 ± 13.9 vs 560.7 ± 48.5 pg/g.tissue, $p < 0.01$)、レニン活性 (2.16 ± 0.18 vs 3.41 ± 0.46 AI μ g/mg.pro/hr, $p < 0.05$) の上昇を認めた。SOD 併用群では腎皮質内エンドセリン (385.8 ± 39.9 pg/g.tissue, $p < 0.01$)、レニン活性 (1.64 ± 0.26 AI μ g/mg.pro/hr, $p < 0.01$) の上昇、尿中 cGMP 排泄量の低下 (1.44 ± 0.20 nM/mg creatinine, $p < 0.05$) が抑制され、RBF の上昇、GFR の改善を認めたが、尿細管障害は軽減しなかった。DMTU 併用群では尿細管障害、腎皮質 MDA 値の上昇が軽減し、GFR の改善を認めたが、腎皮質内エンドセリン、レニン活性の低下、及び尿中 cGMP 排泄量の改善は認められなかった。

ゲンタマイシン誘発急性腎不全において SOD 及び DMTU は腎機能低下を軽減し、その発症機序における活性酸素の関与が示唆された。DMTU はゲンタマイシンによる尿細管障害、過酸化脂質の増加を軽減し、腎機能の低下を予防した。SOD はゲンタマイシンによる腎血管抵抗の上昇、腎血流の低下を改善し、その予防効果には内因性血管作動性物質を介した機序が存在すると考えられた。また、ゲンタマイシンの投与により尿中 cGMP 排泄量の低下を認め、その低下が SOD の投与により軽減されることから、ゲンタマイシンによる腎血流の低下には superoxide anion による血管内皮由来血管拡張

性物質の不活化が関与しているものと推察された。

論文審査の結果の要旨

本論文はゲンタマイシン (GM) による急性腎不全の発症機序における活性酸素の関与について、ラットを用いた動物モデルにより検討したものである。

活性酸素としては superoxide anion と hydroxyl radical に焦点をあて、その消去物質である superoxide dismutase (SOD) と dimethylthiourea (DMTU) を各々使用した。腎機能、尿細管障害 (腎組織像、腎皮質 malondialdehyde の測定、尿中 N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) 排泄量及び内因性血管作動性物質 (腎皮質内エンドセリン、レニン活性、及び血管内皮細胞由来血管拡張性物質) を検討対象として、GM 単独群、SOD 併用群、DMTU 併用群の 3 群で比較検討を行なった。

研究デザイン、試験方法、研究対象の選択、考察などほぼ問題なかった。結論として、GM 誘発急性腎不全の発症には活性酸素の関与が考えられ、その中でも superoxide anion は腎血管抵抗の上昇、腎血流量の低下を、hydroxyl radical は尿細管障害、過酸化脂質の増加に強く関与しているものと推測された。さらに、尿中 cGMP 排泄量の変化より、GM による腎血流量の低下には superoxide anion による血管内皮細胞由来血管拡張物質の不活化の関与を推察した。

これらの結果は、臨床上問題となるアミノグリコシド系抗生物質による腎機能障害の予防に役立つ研究であると考えられる。

論文審査の過程で以下のような質問が申請者になされた。

- 1) 腎組織の電顕像
- 2) 尿中 NAG の変化と尿中クレアチニン排泄量の関係
- 3) GM 投与によってもたらせれる多尿の機序
- 4) fractional excretion of Na (FENa) の変化
- 5) 腎障害の時間的推移
- 6) SOD と DMTU 両者併用の効果
- 7) SOD、DMTU の濃度変化による抑制効果の変動
- 8) 血中レニン変化と血圧変動
- 9) tubuloglomerular-feedback 機構の関与
- 10) 腎血流量の測定方法
- 11) GM、SOD、DMTU の pharmacokinetics

これらの質問に対する申請者の回答は明確であり、これらの論文は博士 (医学) の学位授与に値するものと審査委員全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 教授 中 島 光 好

副査 教授 池 田 和 之 副査 教授 高 田 明 和

副査 助教授 小 林 明 副査 助教授 鈴 木 和 雄