

Title	Telmisartan Exerts Renoprotective Actions via Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ /Hepatocyte Growth Factor Pathway Independent of Angiotensin II Type 1 Receptor Blockade
Author(s)	楠, 博
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58943
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	楠 博 <small>ひろし</small>
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 25098 号
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	Telmisartan Exerts Renoprotective Actions via Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ /Hepatocyte Growth Factor Pathway Independent of Angiotensin II Type 1 Receptor Blockade (テルミサルタンはアンジオテンシン 1 型受容体阻害とは独立して PPAR γ /HGF 経路により、腎保護作用を有する)
論文審査委員	(主査) 教授 森下 竜一 (副査) 教授 小室 一成 教授 野々村祝夫

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

慢性腎臓病 (CKD) の代表的疾患である糖尿病性腎症の治療では、顕性腎症に進展する前から早期から薬剤による介入を行うことで、予後が改善されることが期待できる。近年、降圧剤であるアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) にも、その効果は各々の薬剤により異なることが示されてきている。ARB 間の比較を行った大規模臨床試験 AMADEO 試験では、高血圧を合併する糖尿病性腎症患者においてテルミサルタンは同じ ARB であるロサルタンと比べ、降圧効果はほぼ同等だが、尿蛋白の抑制に優れ、強い腎保護作用を有することが示された。テルミサルタンは PPAR γ アゴニスト作用を有し、CKD に進展する前段階であるメタボリックシンドローム病態の改善効果が強い ARB である。腎保護作用が強い機序としてアンジオテンシン 1 型受容体 (AT1R) の阻害とは独立した PPAR γ アゴニスト作用により発現する肝細胞増殖因子 (HGF) の抗線維化作用、抗炎症作用があると考え以下の実験を行った。

〔 方法ならびに成績 〕

8 週齢の AT1R 欠損マウスに対し、各薬剤投与を開始した 1 週間後に片側尿管結紮術 (UUO) を施行し、2 週間後に腎障害の評価を行った。また、TGF- β 1 刺激下の AT1R 欠損マウスの線維芽細胞に対する各薬剤の薬効を評価した。テルミサルタン投与群では、ロサルタン投与群と比べ腎の水腎症性萎縮および腎組織の線維化部分が有意に抑制されていた。また、腎組織でのマクロファージの浸潤、TGF- β 1 の発現及び上皮間葉転換 (EMT) が抑制され、糸球体、尿細管の障害も改善していた ($P < 0.05$)。これらのテルミサルタンによる作用は、HGF 中和抗体および PPAR γ アントゴニスト (GW9662) 投与により打ち消されていた ($P < 0.05$)。血清および腎組織での HGF 濃度はテルミサルタン投与群で有意に上昇していたが、その効果は GW9662 投与によりキャンセルされていた ($P < 0.01$)。これらのテルミサルタンのロサルタンに対する優位性は、ロサルタンの投与量を増量した場合でも保たれており、両薬剤の投与量には依存しないものと考えられた。また、TGF- β 1 の刺激下の AT1R 欠損マウスの線維芽細胞においてもテルミサルタンに

よる HGF の発現を介した EMT の抑制、抗炎症作用が認められた ($P < 0.01$)。

〔 総 括 〕

テルミサルタンは AT1R 阻害作用と独立した PPAR γ アゴニスト作用により、腎組織で HGF 発現を介して腎組織での線維化、炎症細胞浸潤、EMT を抑制する作用を有している。またこのような作用はロサルタンでは弱く、AMADEO 試験での両薬剤の腎保護作用の差異に影響を与えたと考えられた。我々は、PPAR γ アゴニスト作用を有する他の ARB (イルベサルタン) が同様の機序でマウスのメタボリックシンドローム病態モデルでの動脈硬化、脂肪肝等を改善することを確認している。また、HGF を直接投与することによりメタボリックシンドローム病態モデルでの慢性炎症が抑制される結果も得ている。HGF は CKD やメタボリックシンドローム病態を改善しうる有力な治療ターゲットになりうると思われる。

論文審査の結果の要旨

アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) であるテルミサルタンは、アンジオテンシン 1 型受容体 (AT1R) 欠損マウスの片側尿管結紮モデル (UUO) において同じ ARB であるロサルタンと比較し強い抗線維化作用、抗炎症作用を示した。また、TGF- β 1 刺激下の AT1R 欠損マウスの線維芽細胞においてもテルミサルタンは炎症性サイトカインやコラーゲンの発現を抑制した。以上のテルミサルタン作用は HGF の中和抗体および、PPAR γ アントゴニストによって打ち消されたため、PPAR γ /HGF 経路によるものと考えられた。本研究は ARB が降圧とは独立した経路で腎保護作用を持つメカニズムについて新しい説を提唱した。したがって、学位に値するものと考えられた。