

平成21年 5月29日現在

研究種目：基盤研究 C
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591883
 研究課題名（和文） ガンマラクトン化合物を用いた腎障害後の進行を抑制する腎修復再生機構の解明
 研究課題名（英文） Investigation on the mechanism of kidney repair and regeneration against the process of progressive renal diseases explored by gammalactone compounds
 研究代表者 石橋道男 (MICHIO ISHIBASHI)
 奈良県立医科大学・医学部・講師
 研究者番号 40107032

研究成果の概要：

腎組織障害時に腎固有の修復・再生に関わる機構が惹起されていないかを検討した。腎障害後の腎糸球体病変および腎尿細管病変を選択的に修復する新規ガンマラクトン化合物（#523 と #1376）を2種類のラット腎障害モデル、puromycin 腎障害モデルと一側尿管閉塞解除（UUO-release）モデルに投与し、細胞の生存に関わる分子である heterodimeric aminoacid transporter（HAT）の heavy chain である 4F2hc（CD98）と rBAT の障害腎における局在を検討した。#523 と rat rIFN- γ 投与群は糸球体障害を軽減し、4F2hc を発現する単核球細胞が、小葉間動脈周囲リンパ組織、糸球体内毛細血管内、ボーマン囊上皮、糸球体周囲ボーマン囊に接して局在した。#1376 と rat rTNF- α 治療群では解除7日目の s-Cr 値が 1.22mg/dl と対照群の 2.28mg/dl より優位な回復を示し、治療群の修復尿細管と尿細管周囲毛細血管内皮細胞に rBAT の強い発現がみられた。小葉間動脈周囲リンパ組織と尿細管周囲毛細血管内皮細胞は腎障害後の修復機構である可能性が示唆された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：腎障害修復と再生、マクロファージ、heterodimeric aminoacid transporter、4F2hc（CD98）、rBAT、ガンマラクトン化合物、腎急性糸球体障害、腎閉塞性尿細管障害

1. 研究開始当初の背景

腎尿細管障害時に腎乳頭部に修復を誘導する細胞群の局在が示唆されているがその後の進展はみられていない。骨髄由来からの修復細胞についても同様である。

2. 研究の目的

本研究の特徴と目的は、ラット腎障害モデルを用いて、腎障害後の腎糸球体病変および腎尿細管病変を選択的に修復する新規ガン

マラクトン化合物 (#523 と #1376) を投与することにより、腎組織障害時に腎固有の修復・再生に関わる機構が惹起されていないかを比較解析することによって、腎固有の修復・再生に関わる機構を見出すための研究である。

3. 研究の方法

新規ガンマラクトン化合物 (#523 と #1376) はマクロファージ培養株である THP-1 をヒトインターフェロン (IFN)- γ と #523 で、U937 をヒト TNF- β と #1376 でそれぞれ刺激し 6 - 7 日間培養すると heterodimeric amino acid transporter (HAT) の heavy chain である 4F2hc (CD98) を前者が、同じく heavy chain の rBAT を後者が惹起する特徴をもつので、腎組織中に局在するマクロファージのマーカーとして、4F2hc (CD98) と rBAT を指標とした。

腎糸球体病変の修復・再生のラットモデルとして puromycin (PAN) 静脈内投与後 1 1 日目をピークに高度のアルブミン尿が出現する PAN 急性糸球体障害モデルを用いた。腎尿細管病変の場合は、左側尿管を 1 4 日間閉塞したのち閉塞部を切除し 3 0 G カフを用いて尿路再建後 7 日目の s-Cr 値を観察する一側尿管閉塞解除 (UUO-release) モデルを用いた。

4. 研究成果

PAN モデルでは #523 と ratIFN- γ 投与群は未治療の対照群に比べて PAN 投与後 1 1 日目のアルブミン尿が対照群の 144mg/day に比して 116mg/day ($p < 0.02$) と軽減した。#523 と rat rIFN- γ 投与群に小葉間動脈周囲リンパ組織の増生と糸球体細胞浸潤像を認め、4F2hc を発現する単核球細胞が、小葉間動脈周囲リンパ組織、糸球体内毛細血管内、ボーマン囊上皮、糸球体周囲ボーマン囊に接して局在した。UUO-release モデルで #1376 と rat rTNF- α 治療群では解除 7 日目の s-Cr 値が 1.22mg/dl と対照群の 2.28mg/dl と優位な回復を示し、治療群の修復尿細管と尿細管周囲毛細血管内皮細胞に rBAT の強い発現がみられたことから、尿細管修復過程に rBAT の関わりが示唆された。HAT の発現が細胞の生存に関わる分子であることから新規ガンマラクトン化合物とサイトカイン併用治療群にみられた病理所見は腎糸球体/尿細管障害時に修復機構が惹起された可能性を示唆した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 1 件)

M. Ishibashi, M Miyake, K.Saito, K Fujimoto, M Iwano, T Yamamoto, Y Ito, Y Hirao and Y Kanai
Action of the combination of interferon- γ or TNF- β and gammalactone derivatives on expression of heavy chains (4F2hc/rBAT) of heterodimeric amino acid transporters (HAT) in macrophages and repair of renal glomerular or tubular lesions
Abstract of 2008 Annual Meeting of American Society of Nephrology, November 4- 6, 2008 Philadelphia, USA

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石橋道男
奈良県立医科大学・医学部・講師
研究者番号：40107032

(2) 研究分担者

藤本清秀
奈良県立医科大学・医学部・准教授
研究者番号：50264867

(3) 連携研究者

なし