

氏名	崔 吉 永
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	第3431号
学位授与年月日	平成10年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者
学位論文名	IgA腎症自然発症モデル (ddYマウス) における血管新生阻害薬TNP-470の 効果
論文審査委員	主 査 教 授 古川 純一    副主査 教 授 岩尾 洋 副主査 教 授 森井 浩世

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

IgA腎症は世界で最も高頻度にみられる原発性糸球体腎炎で、その約30%の症例が末期腎不全に移行することから、腎障害進行阻止のための新しい治療法が望まれている。Fumagillin誘導体化合物TNP-470は血管新生阻害作用を持ちその抗腫瘍作用が注目されているが、これに加え増殖因子刺激によるメサンギウム細胞増殖を抑制し、Thy-1抗原投与によるラット増殖性腎炎を抑制することが報告されている。ddYマウスは加齢に伴い糸球体メサンギウムにIgA沈着を伴う増殖性腎炎を発症することから、IgA腎症自然発症動物モデルとして研究されてきた。今回、ddYマウスにおけるメサンギウム細胞増殖及び基質増生に及ぼすTNP-470の効果を、腎炎発症前の週齢より同薬を投与した予防的投与実験と高度の腎炎が確立した週齢より投与した治療的投与実験を行い、それぞれ組織学的に検討した。

#### 【方法】

予防的投与実験として、腎炎発症前である10週齢より週1回ddYマウスにTNP-470 (100mg/kg) あるいはvehicleの皮下投与を開始した。10週齢、16週齢、28週齢、40週齢の各群 (n=7) において、腎糸球体メサンギウム細胞増殖及び基質増生を評価し、また基質成分およびTGF- $\beta$ の発現を免疫組織学的に検討した。治療的投与実験として、増殖性腎炎が確立した40週齢より、隔日でTNP-470 (20mg/kg) あるいはvehicleを5週間投与し、同様に組織学的検討を行なった。

#### 【結果】

予防的投与実験において、TNP-470投与群ではvehicle投与群と比べ40週齢における糸球体メサンギウム細胞増殖 ( $42.4 \pm 1.0$  vs  $46.4 \pm 1.1$ ,  $p < 0.05$ ) 及び基質増加 ( $0.21 \pm 0.01$  vs  $0.27 \pm 0.02$ ,  $p < 0.01$ ) は有意に抑制され、さらにメサンギウムにおけるフィブロネクチン、typeIVコラーゲン、TGF- $\beta$ の発現は有意に抑制された。治療的投与実験においても、TNP-470投与群でvehicle投与群と比べメサンギウム細胞 ( $43.4 \pm 0.9$  vs  $46.7 \pm 0.7$ ,  $p < 0.05$ ) 及び基質 ( $0.15 \pm 0.01$  vs  $0.25 \pm 0.02$ ,  $p < 0.01$ ) の明らかな減少を認め、メサンギウムにおけるフィブロネクチン、typeIVコラーゲン、TGF- $\beta$ の発現も同様に減少した。

#### 【結論】

血管新生阻害薬TNP-470がddYマウスのメサンギウム細胞増殖及び基質増生を抑制したことにより、同薬がIgA腎症をはじめとするメサンギウム増殖性腎炎に対する新しい治療薬になりうる可能性があると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

IgA腎症は世界で最も高頻度に見られる原発性糸球体腎炎で、その約30%の症例が末期腎不全に移行することから、腎障害進行阻止のための新しい治療法が望まれている。また血管新生阻害薬TNP-470は、増殖因子刺激によるメサンギウム細胞増殖を抑制し、Thy-1抗原投与によるラット増殖性腎炎を抑制することが報告されている。本研究では、IgA腎症自然発症動物モデルであるddYマウスを用い、そのメサンギウム細胞増殖及び基質増生に及ぼすTNP-470の効果を、腎症発症前より投与した予防的投与実験と高度の腎症が確立した後に投与した治療的投与実験を行い検討した。予防的投与実験として腎炎発症前である10週齢より週1回ddYマウスにTNP-470 (100mg/kg) 皮下投与を開始し、10週齢、16週齢、28週齢、40週齢の各群において、メサンギウム細胞増殖、基質増生及び基質成分を評価し、また糸球体硬化化に関するTGF- $\beta$ の発現を免疫組織学的に検討した。さらに治療的投与実験として増殖性腎炎が確立した40週齢より、隔日でTNP-470 (20mg/kg) を5週間投与し、同様に組織学的検討を行なった。予防的投与実験、治療的投与実験とも、TNP-470投与群では糸球体メサンギウム細胞増殖及び基質増加は有意に抑制され、基質成分であるフィブロネクチン、typeIVコラーゲンの発現も有意に抑制された。またTGF- $\beta$ の発現についても有意に抑制された。以上より血管新生阻害薬TNP-470がddYマウスのメサンギウム細胞増殖及び基質増生を抑制したことにより、同薬がIgA腎症に対する新しい治療薬になりうる可能性があると考えられた。

本研究では、血管新生阻害薬TNP-470がddYマウスにおけるメサンギウム増殖性腎炎の発症を予防するだけでなく、既存の腎病変に対しても治療的効果を認めており、IgA腎症だけでなくその他のメサンギウム増殖性腎炎に対してもその効果が期待できると考えられた。今後、腎炎に対する治療に関して本研究が寄与する点は少なくないと考えられる。よって、本研究者は、博士(医学)の学位を授与されるに値するものと認められた。