

論 文 要 旨

EFFECTS OF LANDIOLOL IN LIPOPOLYSACCHARIDE-INDUCED ACUTE KIDNEY INJURY IN RATS AND IN VITRO

清永 夏絵

【序論及び目的】

敗血症性急性腎障害は死亡率の高い病態であるが、これまで臨床において明らかな腎保護作用を示している薬剤はない。近年、エスモロール ($\beta 1$ 遮断薬) が敗血症性ショックに対して血行動態と臨床転帰を改善したとの報告があり注目を集めた。さらに、敗血症動物モデルにおけるランジオロール (超短時間作用型選択的 $\beta 1$ 遮断薬) の臓器保護作用についての報告も散見されている。

敗血症性急性腎障害の病態には、炎症性サイトカインや酸化ストレス、微小循環障害、ミトコンドリア機能の変化などが関与していることが報告されている。

本研究では、ランジオロールが敗血症性急性腎障害に与える効果について動物モデルを用いて検討した。またそのメカニズムに関して、培養細胞を用いた実験で、炎症反応がミトコンドリア機能に与える影響とランジオロールの効果について検討した。

【材料及び方法】

< In vivo 実験 >

Wistar ラット (雄) を用い、Lipopolysaccharide (LPS) を経静脈投与して急性腎障害モデルを作製した。sham 群、LPS 投与群、LPS+ランジオロール投与群の3群で、血圧、心拍数、血漿クレアチニン、乳酸、炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)、尿中 8-OHdG の値を測定し、腎病理標本を作製した。

< In vitro 実験 >

Human Embryonic Kidney (HEK) 293 細胞に TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 をそれぞれ添加し、細胞代謝測定機器 (細胞外フラックスアナライザーXFp) で、ミトストレス試験 (ミトコンドリア呼吸の測定)、解糖ストレス試験 (解糖系の測定) を行った。さらに HEK293 細胞に TNF- α 、ランジオロールを添加してミトストレス試験、解糖ストレス試験を行った。また、ROS 測定キットを用いて細胞内の ROS 活性を測定した。

【結 果】

< In vivo 実験 >

Sham 群と比較して LPS 投与群で血漿クレアチニン、乳酸値は有意に上昇し、LPS+ランジオロール投与群でその上昇は有意に抑制された。血中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、尿中 8-OHdG は、sham 群と比較して LPS 投与群、LPS+ランジオロール投与群で有意に上昇したが、2 群間では有意差はなかった。腎組織は、LPS 群で尿細管の変性や壊死像があったが、他の 2 群では見られなかった。

< In vitro 実験 >

TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 のうち、TNF- α を添加した細胞でのみ酸素消費量（ミトコンドリア呼吸）が増加した。TNF- α による酸素消費量の増加はランジオロールの添加で有意に抑制された。解糖系は TNF- α の添加で有意に亢進し、それはランジオロールの添加で有意に抑制された。

細胞内の ROS レベルは、TNF- α の添加で有意に増加し、その増加はランジオロールの添加で有意に抑制された。

【結論及び考察】

ランジオロールはラットにおける LPS 誘発性急性腎障害を改善した。HEK293 細胞内で、ランジオロールは TNF- α による酸素消費増加を抑制していることが示され、これが腎保護効果のメカニズムのひとつであると考えられた。ランジオロールは敗血症性急性腎障害に対して有効な薬剤となりうる可能性が示唆された。