

学位論文抄録

慢性腎臓病モデルに対する穏和な全身温熱刺激の腎保護効果の検討
(Renoprotective effects of mild systemic thermal stimulation in a rodent model
of chronic kidney disease)

岩 下 佳 弘

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻腎臓内科学

指導教員

向山 政志 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻腎臓内科学

学位論文抄録

【目的】 近年、温熱療法は心不全に対する非薬物療法としての有効性が確立されている。しかしながら、慢性腎臓病（chronic kidney disease, CKD）に対する効果は明らかではない。温熱の腎臓への作用を明らかにするため、我々は深部体温を 1~2°C 上昇させるような比較的軽度の反復全身温熱刺激（repeated mild thermal stimulation, MTS）を用いて腎障害に与える影響について検討した。

【方法】 40 匹の 129X1/SvJ マウスを偽手術+室温（Sh+RT 群；n=7）、偽手術+MTS（Sh+MTS 群；n=7）、5/6 腎摘除+室温（Nx+RT 群；n=13）、5/6 腎摘除+MTS（Nx+MTS 群；n=13）の 4 群に分けた。マウスは偽手術（Sh）または 5/6 腎摘除（Nx）を行い、2 週間回復させた後、電熱式加温装置で 1 日 1 回（39°C 15 分+35°C 20 分）、週 5 日、4 週間 MTS あるいは RT 加療を行った後に腎障害を評価した。

【結果】 MTS による血圧の変化は、Sh 群で 3 mmHg 程度、Nx 群で 8 mmHg 程度の低下が認められた。我々は MTS による血圧低下の影響を最小限とする目的で、Nx 群では RT、MTS 両群から血圧がほぼ等しい 9 匹を選んで解析を行った。血圧による選択前後で腎機能、アルブミン尿などを含めたすべての項目の値、あるいは MTS の効果を評価するのに有意の差は認められなかった。MTS は Nx による血清クレアチニン上昇、尿中アルブミン増加を有意に軽減した（各々 -17%、-79%）。さらに Nx+MTS 群は Nx+RT 群に比して、尿中 neutrophil gelatinase-associated lipocalin（NGAL）が半減するとともに尿細管組織傷害が軽度であった。MTS は Nx によって増加する TUNEL 陽性細胞数、cleaved caspase 3 を有意に抑制していた。また、MTS は Nx 残存腎組織の NADPH オキシダーゼ構成タンパクの mRNA 発現を亢進させたが、活性酸素種の産生は有意に抑制していた。Nx で減少する腎組織 Mn-SOD 発現は MTS により回復が認められた。MTS は Nx 残存腎組織の p38 MAPK、Akt、そして熱ストレスタンパクである Hsp27 のリン酸化を亢進させ、さらに腎組織の血管内皮型一酸化窒素合成酵素（eNOS）mRNA 発現を増強した。

【考察】 MTS は血圧の上昇を抑制するとともに、NADPH オキシダーゼを介して活性酸素種を増やす方向に作用しうるが、これをトリガーとして p38 MAPK-Akt 経路を介した抗酸化ストレス系の Mn-SOD や熱ストレスタンパクを活性化することで、抗酸化作用や抗アポトーシス作用を増強する可能性が考えられた。また、MTS による eNOS mRNA の発現増加は内皮機能改善に働く可能性が示唆された。

【結論】 以上の成績から、CKD モデルに対する穏和な全身温熱刺激は腎障害進展に対して保護的に作用することが示された。今後、温熱療法は、CKD 患者に対する理学療法の新たな可能性として大いに期待される。