MP-5 TGF- β を標的とした水腎症閉塞腎治療の試み

防衛医科大学校 泌尿器科学¹⁾
コーネル大学医学部 泌尿器科学²⁾

宮嶋 哲¹⁾ 伊藤 敬一²⁾ Vaughan E. Darracott Jr.²⁾
Felsen Diane²⁾ 早川 正道¹⁾

【目的】水腎症閉塞腎ではTGF- β により間質の線維化と尿細管アポトーシスが誘導され放置すれば萎縮腎へと至る。現段階では閉塞機転を解除せずに腎障害を防止する手段はない。そこで本研究では、抗TGF- β 抗体による水腎症閉塞腎における腎保護効果について検討を行った。【方法】Sprague-Dawleyラットで左片側尿管完全閉塞モデルを作成し、抗TGF- β モノクローナル抗体(0.5mg, 2.0mg, 4.0mg)を隔日投与し、水腎症作成2週後に両腎を摘出した。腎組織内TGF- β をbioassayで定量した。尿細管アポトーシスならびに尿細管増殖率(PCNA 標識率)は免疫組織染色で検討し、間質の線維化はcollagenとfibronectinのmRNA発現量で評価した。【結果】コントロール群の閉塞腎組織内TGF- β 、尿細管アポトーシス、collagenとfibronectinのmRNA発現量は、対側正常腎に比して有意に上昇していた。一方、抗TGF- β 抗体投与群の閉塞腎ではTGF- β 、尿細管アポトーシス、collagenとfibronectinのmRNA発現量がコントロール群の閉塞腎に比して有意に抑制されていた。さらに、抗TGF- β 抗体投与群ではコントロール群に比して、両腎での尿細管増殖率は有意に上昇していた。【結論】抗TGF- β 抗体は著明な閉塞腎保護効果を示し、水腎症患者への臨床応用の可能性が示唆された。

水腎症 TGF- β アポトーシス

MP-6 ウサギ尿管・人工結石間の摩擦検討モデルの確立と尿管弛緩薬の摩擦軽減効果の検討

近畿大学 医学部 奈良病院 泌尿器科¹⁾ 近畿大学²⁾ キッセイ薬品工業(株)中央研究所³⁾

宮武 竜一郎¹⁾ 杉山 高秀²⁾ 朴 英哲²⁾ 栗田 孝³⁾
富山 愛隆³⁾

【目的】我々は、尿管平滑筋における β -受容体のサブタイプをヒトを含む数種において同定し、すでに報告した。このことは選択的 β -受容体刺激薬により排石促進を期待できることを示唆しているが、尿管結石排石のメカニズムの詳細は明らかにされていない。今回は、結石自排に影響する因子である尿管と結石の摩擦力について、in vivoウサギ尿管結石モデルを作製して検討した。【方法】ウサギの右上部尿管を切開して直径1.3mmガラスビーズを付けたナイロン糸を挿入し、尿管口より引き出した。牽引器に接続した張力トランスデューサーにこのナイロン糸を装着して一定速で牽引し、摩擦曲線が一定になった時点で生食、 β -刺激薬isoproterenol (0.1、1、10 μ g/kg)、抗コリン作動薬(butylscopolamine 100, 1000 μ g/kg)を静注して摩擦力を測定した。【結果】isoproterenol投与により、尿管と人工結石間の摩擦は有意に減少した。Butylscopolamineでは、摩擦は低下傾向を示したが有意差はなかった。【総括】尿管結石排出に影響する因子として重要である摩擦の検討モデルを確立した。 β -刺激薬投与による尿管弛緩作用は、尿管と結石間の摩擦を減少させることにより、結石自排を促進させる可能性が示唆された。

Artificial ureteral calculosis Ureteral friction
Smooth muscle relaxation

MP-7 摘出家兎腎盂における endothelin (ET) receptorの薬理的解析

熊本大学 医学部 泌尿器科¹⁾ 鳥取大学 医学部 泌尿器科²⁾ Yale University School of Medicine³⁾

和田 孝浩¹⁾ 齊藤 源顕²⁾ LATIFPOUR JAMSHID³⁾
WEISS ROBERT³⁾ 上田 昭一¹⁾

【目的】我々は腎盂におけるET receptorの薬理的解析を行った。【方法】6ヶ月齢家兎から腎盂を摘出し、これを上部、中部、下部の3部位に分離し、ET1、ET3、sarafotoxin6Cによる収縮反応を記録した。さらに、ET receptorの濃度、subtypeを3部位で比較した。また摘出腎盂におけるET receptor subtypeの分布を解析した。【結果】ET1、ET3、sarafotoxin6Cは用量依存性に基礎張力と律動性収縮頻度を増加させた。作用の強さはET1>ET3>sarafotoxin6Cの順であった。基礎張力に対するET1の作用では最大収縮値は上部=中部>下部であった。ET receptorの濃度は上部=中部>下部であった。ETA/ETB receptor subtype比は上部=中部>下部であった。腎盂におけるET receptor subtypeの分布は腎盂粘膜におけるET receptor subtypeは主にETB receptor subtypeであり、腎盂平滑筋においてはET receptor subtypeはETA receptor subtype、ETB receptor subtype共にみられた。【結論】ETSは6ヶ月齢家兎摘出腎盂平滑筋において陽変力作用(基礎張力の増加)、陽変時作用(律動性収縮頻度の増加)のdouble actionを有していた。これは腎盂平滑筋上のETA receptor subtypeを介するものであり、ET receptorの濃度、subtype比は部位により異なることが示唆された。

腎盂平滑筋 Endothelin

MP-8 中性腹膜透析液の腹膜中皮細胞に与える影響

防衛医科大学校 泌尿器科¹⁾

辻 明¹⁾ 瀬田 香織¹⁾ 浅野 友彦¹⁾ 早川 正道¹⁾

【目的】腹膜透析では透析液の生体適合性が問題となっている。そこで3種類の市販透析液(PDF)と、研究室で調製した液(LMF)のラット腹膜中皮細胞に与える影響をin vitroで検討した。【方法】各液(1.35%糖濃度)のpHは、PDFのA液5.0、B液5.8、C液6.8、LMFは5.0であった。LMFは121℃で5分から20分間加熱した。各液を中皮細胞に15分間培養後に細胞増殖活性を測定した。さらに、各液と培養液の混合液で18時間培養後の増殖活性を測定した。また、240-320nmで各液の吸収スペクトルを測定した。【結果】15分間培養では、AとLMF-0分液はB、C液と比較して有意に(p<0.05)増殖活性低下が認められた。LMFの0分と20分で差はなく、短時間培養では液のpHの影響が大きかった。18時間培養では、A液はB、C、LMF液と比較して有意に(p<0.05)増殖活性低下があった。LMF液は加熱時間に逆比例して増殖活性が低下した。吸収スペクトルは260~290nmでピークが出現し、A液がB、C液より著明に、LMF液も加熱した時間に比例してピークが高かった。よって、長時間培養では加熱による糖の分解産物(GDP)の影響が大きいと考えられた。【結論】今回使用した各種透析液は同じ組成であるが、中皮細胞に及ぼす影響は異なっていた。短時間培養ではpHが、長時間培養ではGDPの影響が大きいと考えられた。

中性腹膜透析液 腹膜中皮細胞 糖分解産物