3. 腎不全患者の心血管イベントの ターゲットとしての酸化ストレス

—第 50 回日本透析医学会・第 48 回日本腎臓学会合同ワークショップより—

下澤 達雄

東京大学医学部附属病院検査部

腎不全患者には効率に心血管イベントが生じることが知られている。腎不全と心血管イベントにはいくつかの共通するリスクファクターがある。中でも、血圧、インスリン抵抗性、脂質代謝異常あるいは加齢といったリスクは従来より知られており、これらのリスクファクターは相互に密接に関連するものである。現在、糖コントロール、あるいはレニンアンジオテンシン系や炎症に注目され積極的な介入が行われている。しかし、現在のところ十分な効果をあげているとはいえない。最近、酸化ストレスもまた、共通するリスクファクターとして注目されてきた (図)。

実際、われわれは腹膜透析患者において全身の酸化ストレスマーカーである 8 OHdG, ペントシジン, MDA-LDL が正常人にくらべ増加しており、また、血管障害のマーカーである脈波速度と相関があることを見出している。このことから、われわれは酸化ストレスが透析患者における心血管イベント発症に深く関与する可能性を考え、基礎的検討を行い、また、治療への応用となる検討を行った。

酸化 LDL 受容体 LOX-1 は慢性腎不全モデルラットや、ダール食塩感受性ラットにおいて腎障害に伴いその発現が増加する (Nagase M. et al. J Am Soc Nephrol 2000 ; 11 : 1826-1836, J Biol Chem. 273 : 33702-33707, 1998) ことが示されている。さらに、この LOX-1 は酸化ストレスによりその発現が亢進することがわかっている。これらのことから、LOX-1 が新たな腎障害のマーカーであるとともに、酸化ストレスや酸化 LDL が腎障害発症にかかわる可能性が考えられる。

一方、アドレノメデュリンは血管拡張物質であるだけでなく、抗酸化物質であることが最近わかった。すなわち、われわれが作成したアドレノメデュリンノックアウトマウスの検討では、酸化ストレスの増加と

図 酸化ストレスと臓器障害

もに、冠動脈病変、血管障害が発症し、抗酸化剤あるいはアドレノメデュリンの補充により血管病変の治療が可能であることを報告した (Shimosawa T. et al. Circulation 2002 ; 105 : 106-111, Kawai J. et al. Circulation 2004 ; 109 : 1147-1153, Matsui H. et al. Circulation 109 : 2246-2251). すなわちアンジオテンシン II 負荷、低酸素、動脈周囲のカフ留置による機械的刺激、加齢モデルのいずれにおいても、酸化ストレスの増大により血管障害が生じた。われわれは酸化ストレスを尿中のイソプロスタニン排泄, 8 OHdG 排泄により全身の状態を評価し、局所は 3-nitrotyrosine 染色で評価した。リアルタイムでの酸化ストレスの産生は電子スピン共鳴法あるいはルシジェニンを用いた蛍光測定法により検討している。また、最近の検討では UUO モデルにおいて、酸化ストレスの亢進にともない、アドレノメデュリン欠損マウスでは腎障害が重篤となり、LOX-1 の発現も亢進することがわかった。一方、このマウスに抗酸化薬あるいはアドレノメデュリンを投与することにより、LOX-1 の発現を抑制し、腎

障害を軽減することができた。

さらに末期腎不全には糖尿病性腎症が増加していること、あるいは腹膜透析では高糖の透析を用いることから、血糖値と酸化ストレス、細胞障害について特に腹膜中皮細胞を用いて検討した。糖負荷により中皮細胞はフィブロネクチン、 $TGF\beta$ の発現を 24 時間後から増加させる。一方、酸化ストレスはそれよりも早く、30 分後から上昇する。この酸化ストレスはルシジェニンアッセイにより NADPH oxidase 由来であることが明らかとなった。さらに実際臨床床上ではレニンアンジオテンシン系の抑制が糖によるさまざまな臓器障害の予防に有効なことから、アンジオテンシン II 拮抗薬

の効果を検討したところ、24 時間後のフィブロネクチン、 $TGF\beta$ の発現は程度の差がみられたがアンジオテンシン II 拮抗薬により抑制された。一方、酸化ストレスも糖負荷後 8 時間後ではいずれのアンジオテンシン II 拮抗薬でも抑制されたが、オルメサルタンのみ糖付加後 30 分の酸化ストレスの抑制効果が認められ、この作用はアンジオテンシン II を介するものではなく、直接に NADPH oxidase の活性を抑制している可能性が考えられた。

以上の基礎的検討と臨床検討から、抗酸化を目的とした治療は腎不全患者における心血管障害を効果的に治療、予防できる可能性を示すと考えられる。