

26Y-am07S

食塩感受性腎障害モデルにおける PDE5 阻害薬の有効性

○富田 なつみ¹, 堀田 祐志¹, 内木 綾², 片岡 智哉³, 前田 康博¹, 高橋 智², 木村 和哲^{1,3,4} (1名市大院薬, 2名市大院医, 3名市大院医, 4名市大病院薬)

【目的】食塩感受性高血圧は一般に腎障害を伴うことが多く、高血圧と腎障害はお互いの病状悪化に悪影響を与える。慢性腎不全の進行には糸球体硬化や腎線維化などの組織的な病変が関与する。ホスホジエステラーゼ (PDE) 5 阻害薬は腎線維化を抑制することで腎保護作用を有することが報告されている。そこで、本研究では PDE5 阻害薬が食塩感受性高血圧とそれに伴う腎障害に対して有効か検討することを目的とした。

【方法】代表的な食塩感受性高血圧モデルである Dahl Salt Sensitive Rat (雄性、8 週齢)を用いて検討を行った。通常食、高食塩食 (8%NaCl 含有; HS) 群、高食塩食+tadalafil 投与 (10 mg/kg/day, p.o; Tad) 群を作成した。0、4、8 週目に血圧測定、採血、採尿を行い、8 週間後、腎組織の摘出を行った。腎機能マーカーである BUN、SCre、尿蛋白、血中および尿中 Na、K、Cl 値を評価した。摘出した腎を用いて α SMA 免疫染色と PAS 染色による組織学的検討、TGF- β_1 mRNA 発現量測定を行った。

【結果および考察】高食塩負荷後 4、8 週目において HS 群の血圧は通常食群と比べて著しく上昇した ($P<0.01$)。Tad 群は HS 群と比べて血圧が有意に低下した ($P<0.01$)。HS 群では尿蛋白、SCre の増加が見られたが ($P<0.05$)、Tad 群は HS 群と比べて低下していた。また、HS 群では糸球体硬化や腎線維化が生じ、Tad 群ではこれらが軽減された。腎皮質における TGF- β_1 mRNA 発現量は HS 群で有意に上昇したが ($P<0.05$)、Tad 群では抑制された。以上から tadalafil による食塩感受性モデルの血圧上昇抑制と、TGF- β_1 増加に伴う腎障害の進行抑制が示唆された。