

メチルグリオキサールによる腹膜線維化に対するリナグリプチンの効果

永井巧雄 土井盛博 正木崇生

広島大学病院腎臓内科

key words : 腹膜透析, DPP 阻害薬, 被嚢性腹膜硬化症

要 旨

腹膜透析は患者の生活の質を向上させるのみではなく、医療経済面からも優れていることが示されているが、腹膜透析の継続により腹膜が線維化する結果、透析膜としての機能が低下し、血液透析への移行が必要となる。このことは、腹膜透析の普及を妨げる大きな要因となっており、近年、腹膜透析液に含まれるブドウ糖の分解物であるメチルグリオキサール (MGO) の関与が示唆されている。一方、dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬は、糖尿病下で血糖低下作用とは独立して心臓や腎臓の臓器保護作用を有していることが報告されており、MGO による障害にも保護的に作用することが示唆される。本研究では、MGO 刺激によって腹膜線維化に至る機序の解明と、DPP-4 阻害薬の有効性について検討する。

腹膜線維化モデルは、マウスに MGO を 21 日間、腹腔内投与することによって作製し、DPP-4 阻害薬の腹膜線維化への有用性を検討する。病理的な指標として腹膜における線維化マーカーの発現、腹膜の機能障害を peritoneal equilibration (PET) 検査で評価する。

1 研究目的

本研究の目的は、MGO の腹膜線維化の機序を、動物実験にて証明し、DPP-4 阻害薬が腹膜線維化抑制に有用であることを明らかにすることである。

さらに、本研究で MGO 刺激によるモデルを使用することで、DPP-4 阻害薬のもつ血糖低下作用と独立して臓器保護作用を示すことを示す。

2 方法

動物実験：10 週齢の C57BL/6J マウスに、MGO (40 mM/2.5 mL) を 3 週間、腹腔内に注入することによって腹膜線維化モデルを作製し、リナグリプチンの経口投与により腹膜線維化が抑制されるかを調べる。

- ① 生理食塩液腹注マウス
- ② MGO 腹注マウス
- ③ MGO 腹腔内投与+リナグリプチン経口投与マウス

の 3 群を作製し、腹膜の組織学的な評価を行う。評価項目は、腹膜線維化の指標をマッソントリクロム染色で、間葉系マーカーの発現を α -smooth muscle actin (SMA) で、細胞外マトリックスの発現をコラーゲン 1 で、線維化形成中心的な役割を果たすサイトカインである TGF- β 1 の発現を免疫染色で検討する。

さらに、腹膜機能評価として PET 検査を行う。

3 結果と考察

生理食塩液腹注マウス、MGO 腹注マウス、MGO 腹注+リナグリプチン投与マウスの 3 群に対して腹膜の組織学的評価を行った結果、マッソントリクロム染色では、腹膜の肥厚を有意にリナグリプチン群が抑制

した。間葉系マーカーである α -SMA の発現もリナグリプチン群で有意に抑制した。細胞外マトリックスマーカーであるコラーゲン1もリナグリプチン群が有意に抑制を示した。TGF- β 1 の発現も同様に、リナグリプチン群で有意に抑制を示した。

腹膜平行機能検査では、D/D0 グルコースにおいて、MGO 群がリナグリプチン群と比べ有意に限外濾過の低下を認めた。

今回われわれは、腹膜線維化モデルにおいて、リナグリプチンの有用性を初めて示した。5/6 腎摘ラットモデルにおいて、リナグリプチンは、TGF- β 1 を抑制することによって、腎線維化を抑制したという報告がある。我々の結果もまた、MGO 腹膜線維化モデルにおいて、TGF- β 1 を抑制するにより間葉系細胞の発現や細胞外マトリックスの産生を抑制し、腹膜機能保持に至ったと考えられた。

4 結 論

今回我々は、DPP-4 阻害薬であるリナグリプチンを

服用することで、グルコース代謝過程での産物であるメチルグリオキサールによるマウス腹膜線維化モデルに対して、抗線維化効果を検討した。腹膜線維化の評価として、マッソントリクロム染色で腹膜線維化の肥厚、免疫染色にて間葉系細胞マーカー、細胞外マトリックス、TGF- β 1 を染色した。リナグリプチン投与群において、非内服群と比べ有意な抗線維化効果を認めた。そして、腹膜機能の評価である PET 検査での D/D0 グルコースにおいても、リナグリプチン投与群において限外濾過機能の保持において有意に差を認めた。これらの結果より、DPP-4 阻害薬であるリナグリプチン服用は、メチルグリオキサールによるマウス腹膜線維化モデルにおいて、抗線維化効果が得られ、その効果により腹膜機能の保持に繋がると考えられた。

平成 26 年度日本透析医会公募研究助成により得られた成果は、原著論文として投稿予定のため、二重投稿となることを避け、本報告書ではその概要を総説的に記載した。