

# Renal denervation has blood pressure-independent protective effects on kidney and heart in a rat model of chronic kidney disease

江里口, 雅裕

<https://hdl.handle.net/2324/1500551>

---

出版情報：九州大学, 2014, 博士（医学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

氏 名：江里口 雅裕

論 文 名：

Renal denervation has blood pressure-independent protective effects on kidney and heart in a rat model of chronic kidney disease

(慢性腎臓病ラットモデルに対する腎交感神経切除の降圧作用に依存しない心腎保護作用)

区 分：甲

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目的】

腎不全や心不全では、交感神経活動（SNA）およびレニン・アンジオテンシン系（RAS）亢進の悪循環が認められ、心腎連関の重要な原因と考えられている。腎交感神経による局所RAS調節の破綻が心腎連関の進展に関与していると仮説をたて、心腎障害モデルに対する腎交感神経切除（DNx）の心・腎における組織内RASの変化に注目し、以下の検討を行った。

### 【方法】

プロトコール1

Wistarラットに一酸化窒素合成酵素阻害薬L-NAMEを慢性投与した心腎連関モデルを作成した。L-NAME投与のみのSham群、両側DNxしたBil. DNx群、ヒドララジンを投与したHyd群、およびL-NAME非投与のControl群において比較を行い、全身のSNA、循環RAS、心腎の組織傷害および組織内RASを評価した。局所RASの評価として、心・腎組織内アンジオテンシンIIのみならず、基質であるアンジオテンシノーゲン（AGT）に注目し、尿中AGT定量、免疫組織染色による局所RASの局在、リアルタイムPCRによる心・腎組織でのmRNA発現量などについて検討を行った。

プロトコール2

DNxによる全身性のSNAや循環RASの抑制の影響を除外するために、L-NAME投与下で片側のみDNxして、同一個体内でのDNx側と非切除側の腎内RAS、腎障害、分蓄尿における尿蛋白量と尿中AGT量について比較検討した。

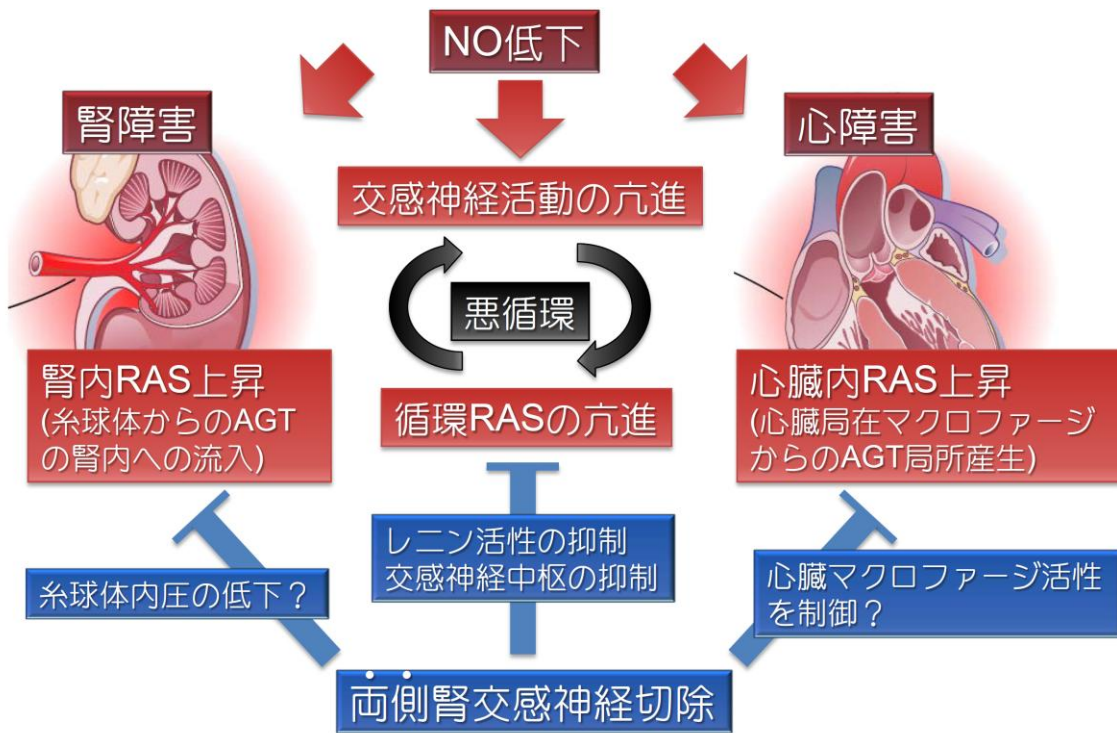
### 【結果】

Bil. DNx群では、SNAおよび循環RASの悪循環の改善に加えて心腎組織内RAS発現の低下を認め、心・腎の傷害はほぼ完全に抑えられた。しかしBil. DNx群と同等に血圧降下したHyd群では、十分な改善効果を認めなかった。L-NAME投与により、RASの基質であるAGTタンパクの蓄積は心・腎局所で共に認められたが、心筋ではAGT mRNA発現が上昇していたのに対して、腎皮質では低下していた。免疫組織染色による検討で、心臓ではマクロファージや心筋線維芽細胞でのAGT局所産生、腎臓では糸球体から漏出した循環AGTの再吸収が示唆された。同一循環環境で左右腎の比較が可能な片側DNxラットの検討では、DNx側腎は有意に腎重量が大きく、腎傷害は軽度で、分腎尿ではDNx側で尿蛋白と腎内RASのマーカーである尿中AGTが少なかった。

### 【結論】

L-NAME投与による組織RASの上昇において、心臓と腎臓での局所AGT上昇の機序は心臓と腎臓で異なるが、DNxにより心・腎ともに局所RASは抑制され、降圧を超えた臓器保護作用を認めた。（図）

図



NO低下

腎障害

心障害

交感神経活動の亢進

悪循環

循環RASの亢進

腎内RAS上昇  
(糸球体からのAGT  
の腎内への流入)

心臓内RAS上昇  
(心臓局在マクロファージ  
からのAGT局所産生)

糸球体内圧の低下?

レニン活性の抑制  
交感神経中枢の抑制

心臓マクロファージ活性  
を制御?

両側腎交感神経切除