

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）

(別紙様式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
論文調査委員	主査 九州大学 教授 砂川 賢二 副査 九州大学 教授 笹栗 俊之 副査 九州大学 教授 鴨打 正浩

論文審査の結果の要旨

【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 群と同等に血圧低下した 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、分蓄尿では 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。

以上の成績は、この方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられ、本論文について、論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。