

論文内容要旨

Upregulation of Mineralocorticoid Receptor Contributes to Development of Salt-Sensitive Hypertension after Ischemia-Reperfusion Injury in Rats

(ラットにおける虚血再灌流障害後の食塩感受性高
血圧発症には、ミネラルコルチコイド受容体の発現
増加が寄与している)

International Journal of Molecular Sciences,
23(14): 7831, 2022.

主指導教員：正木 崇生教授

(広島大学病院 腎臓内科学)

副指導教員：服部 登教授

(医系科学研究科 分子内科学)

副指導教員：中島 歩教授

(医系科学研究科 細胞応用医科学)

松本 拓視

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

背景：

近年、急性腎障害（AKI）後に高頻度に慢性腎臓病（CKD）へ進展すること（AKI-to-CKD transition）が明らかにされており、CKDの進展には高血圧が強く関与する。我々は動物モデルにおいてレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAAS）の活性化と食塩負荷の両方の存在下で食塩感受性高血圧が発症することを明らかにした（Yamauchi T, et al. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2018; 315: 1513-1518）。しかし、AKIモデルである腎虚血再灌流（ischemia-reperfusion injury: IRI）後では食塩負荷のみで高血圧を発症すると報告されている（Spurqeon-Pechman KR, et al. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2018; 293: 269-78）。また、腎においてMineralocorticoid receptor（MR）は活性化すると遠位ネフロンにおけるナトリウム（Na）再吸収を促進し、食塩感受性高血圧進展に重要な枠割を果たすことが報告されている（Terker AS, et al. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27, 2436-2445）。そこで我々は、IRI後の腎においてMRが活性化すると仮定し、AKI後の食塩感受性高血圧におけるMRの役割を明らかにするため本研究を行った。

方法：

AKIモデルとしてラットの右腎を摘出し14日後、左腎動脈を45分間クランプして再灌流させたIRIモデルを作製した。コントロールにはそれぞれsham operationを施行したラットを用いた。

1) IRIモデル作製後、day7におけるMRならびに遠位ネフロンにおけるNaチャンネルの発現を評価した。

2) AKI後の食塩負荷の影響を評価するため、1.0%のNaClを用い、4群（sham、sham/NaCl、IRI、IRI/NaCl）に振り分け6週間経過観察した。収縮期血圧、尿蛋白、腎組織障害を評価した。

3) AKI後のアルドステロン投与の影響を評価するため、皮下ポンプによるアルドステロン投与を行い、4群（sham、sham/Aldo、IRI、IRI/Aldo）に分け6週間観察した。収縮期血圧、尿蛋白、腎組織障害を評価した。

4) MR blocker（MRB）であるEsaxserenoneの経口投与によりIRI後の食塩負荷、アルドステロン投与によって生じた生理学的、組織学的変化が改善されるかを評価するため、それぞれ4群ずつ（sham/NaCl、sham/NaCl + MRB、IRI/NaCl、IRI/NaCl + MRB）、（sham/Aldo、sham/Aldo + MRB、IRI/Aldo、IRI/Aldo + MRB）に分け6週間観察した。収縮期血圧、尿蛋白、腎組織障害、チャンネルの発現を評価した。

5) MRの下流にある上皮性Naチャンネル（ENaC）を阻害することでIRI後の食塩負荷、アルドステロン投与によって生じた生理学的、組織学的変化が改善するかを評価した。ENaC阻害薬であるamiloride（AML）を経口投与し、それぞれ4群ずつ（sham/NaCl、sham/NaCl + AML、IRI/NaCl、IRI/NaCl + AML）、（sham/Aldo、sham/Aldo + AML、IRI/Aldo、IRI/Aldo + AML）に分け6週間観察した。収縮期血圧、尿蛋白、腎組織障害、チャンネルの発現を評価した。

結果：

- 1) IRI ラットは sham ラットと比較し day7 において腎での MR、SGK-1、 β -ENaC、 γ -ENaC の発現が優位に増加した。
- 2) IRI/NaCl 群では IRI 群と比較し有意に血圧上昇、尿蛋白増加、腎組織障害 (α -SMA や Collagen III の発現増加など) を認めた。
- 3) IRI/Aldo 群では IRI 群と比較し有意に血圧上昇、尿蛋白増加、腎組織障害を認めた。
- 4) MRB の投与は IRI/NaCl 群で認めた血圧上昇、尿蛋白増加、腎組織障害を有意に抑制した。また、MRB の投与は IRI/NaCl 群で認めた MR、 β -ENaC、 γ -ENaC の発現増加を有意に抑制した。
- 5) IRI/Aldo 群で認めた血圧上昇、尿蛋白増加、腎組織障害は MRB 投与にて有意に抑制された。また、IRI/Aldo 群で発現が増加していた MR、 γ -ENaC は MRB 投与にて有意に抑制された。
- 6) AML の投与は IRI/NaCl 群で認めた血圧上昇、尿蛋白増加、腎組織障害を有意に改善した。また、AML の投与は IRI/NaCl 群で認めた β -ENaC、 γ -ENaC、 α -SMA の発現増加を有意に抑制した。
- 7) IRI/Aldo 群で認めた血圧上昇、尿蛋白増加、腎組織障害は AML 投与にて有意に抑制された。また、IRI/Aldo 群で発現が増加していた β -ENaC、 γ -ENaC、 α -SMA は AML 投与にて有意に抑制された。

考察：

IRI 後のラットでは食塩負荷もしくは RAAS の活性化のいずれか存在下で食塩感受性高血圧が発症し、尿蛋白増加や腎組織障害を引き起こした。これらの変化は MRB 投与にて改善しており、IRI 後の MR 発現増加が食塩感受性高血圧発症に関与している可能性がある。また、AML 投与は MRB 投与と同様に IRI 後の食塩感受性高血圧を改善した。これらの所見は、IRI ラットにおいて MR の発現増加が ENaC を介した Na 再吸収を促進し、結果として食塩感受性高血圧が発症することが示唆される。

結論：

IRI ラットの食塩感受性高血圧発症には MR の発現増加が関与している。