

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	松本 拓視
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 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）			
論文審査担当者			
主 査	教授	中野 由紀子	印
審査委員	教授	日向 信之	
審査委員	准教授	石田 万里	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>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。我々は以前、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。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。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の再吸収を促進し、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。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。</p> <p>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。</p> <p>1) IRI モデル作製後、7 日目における MR ならびに遠位ネフロンにおける Na チャネルの発現を評価した。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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、チャネルの発現を評価した。</p> <p>5) MR の下流にある上皮性 Na チャネル（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、チャネルの発現を評価した。</p> <p>結果：IRI ラットは sham ラットと比較し 7 日目において腎での MR、SGK-1、β-</p>			

ENaC、 $\gamma$ -ENaC の発現が優位に増加していた。IRI/NaCl 群、IRI/Aldo 群はそれぞれ 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。これらの変化が MR を抑制することで改善できるかを評価するため、食塩負荷モデル、アルドステロン投与モデルにそれぞれ MRB の投与を行った。MRB の投与は IRI/NaCl、IRI/Aldo 群で生じた血圧上昇、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、IRI/Aldo で認めた MR、 $\gamma$ -ENaC の発現増加を有意に抑制した。最後に AKI 後の食塩感受性高血圧発症における ENaC の関連を評価するため、食塩負荷モデル、アルドステロン投与モデルに AML の投与を行った。AML の投与は MRB 投与時と同様、IRI/NaCl 群、IRI/Aldo 群で認めた血圧上昇、尿蛋白増加、腎組織障害を  $\gamma$ -ENaC の発現低下を伴い有意に改善した。

考察：IRI ラットでは MR の発現が増加し、塩分負荷もしくはアルドステロン投与単独で  $\gamma$ -ENaC の発現増加を伴い高血圧、尿蛋白、腎組織障害が生じた。MRB と AML は、IRI ラットの塩分負荷やアルドステロン投与時の  $\gamma$ -ENaC 発現を抑制することで、これらの障害を改善した。これらの結果は、IRI ラットにおける MR の発現増加が、塩分負荷とアルドステロン投与の感受性を高め、ENaC を介したナトリウムの再吸収を通じ高血圧や腎障害の発症に重要な役割を果たしていることを示唆している。

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。

本論文は、腎虚血再灌流後の慢性腎臓病への発展機序について詳細に解明しており臨床的に意義深いと考える。よって審査委員会委員全員は、本論文が松本拓視に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。