Augmented circadian rhythm of the intrarenal renin-angiotensin system in anti-thymocyte serum nephritis rats

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2016-05-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 磯部, 伸介 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3012

博士(医学)　　磯部 伸介

論文題目

Augmented circadian rhythm of the intrarenal renin-angiotensin system in anti-thymocyte serum nephritis rats

(抗胸腺血清腎炎ラットは腎臓内レニンーアンジオテンシン系の日内変動が増大する)

論文の内容の要旨

[はじめに]

循環血漿中のレニンーアンジオテンシン系(RAS)には日内変動が存在するが、高血圧や腎障害の進展に影響する腎臓内 RAS に日内変動が存在するかは不明である。我々は慢性腎臓病患者において、腎臓内 RAS 活性の指標となる尿中アンジオテンシノーゲン(AGT)排泄に日内変動が存在し、血圧や蛋白尿の挙動と一致することを報告した。しかし、AGT 以外の変動は不明であり、またこの変動が降圧薬や RAS 抑制薬により変化するかは不明であった。そこで、慢性進行性腎炎モデルである抗胸腺血清(ATS)腎炎ラットを用いて、腎臓内 RAS 構成要素の日内変動を検討した。さらにはアンジオテンシン II(AngII)1 型受容体(AT1R)拮抗薬であるオルメサルタン及び RAS 非依存性降圧薬であるヒドララジンによる腎臓内 RAS 日内変動への影響を検討した。

[材料ならびに方法]

本研究は浜松医科大学動物実験委員会の承諾を得て行っている(承認番号 2013005)。6 週齢雄性 Wistar ラットを 12 時間サイクルの明暗環境下で飼育した。明環境の開始時間を Zeitgeber time(ZT) 0 とした。慢性進行性腎炎モデル(A)群は−7 日に片側腎を摘出、0 日、7 日に ATS を経静脈投与することで惹起した。これに対してコントロール(C)群は−7 日に偽手術、0 日、7 日に生理食塩水を経静脈投与した。A 群にオルメサルタンまたはヒドララジンを投与し、C 群と血圧を同等にした AO 群、AH 群を作成した。各モデルを 20 日 ZT 0 から 6 時間毎に蓄尿を行った後に tail cuff 法で血圧測定、断頭屠殺を行い血液、腎臓検体を採取した。

血漿レニン活性(PRA)、AGT、AngII の日内変動を評価した。腎臓内 RAS 構成要素(AGT、AngII、AT1R、レニン、プロレニン、(プロ)レニン受容体、アンジオテンシン変換酵素)の蛋白発現をウェスタンブロット法、免疫染色で定量化し、日内変動を Peak と Trough の比(P/T 比)として評価した。

[結果]

A 群は C 群と比較して、血圧、蛋白尿が増加、糸球体障害、尿細管障害が進行し腎機能が低下した。血圧、蛋白尿は休眠期である ZT 6 にピークを認め、尿中 AGT 排泄も同時間にピークを認めた。AO 群ではこれらの障害が改善したが、AH 群では血圧以外の改善は認めなかった。

循環血漿中の RAS 構成要素の検討で、AO 群は他群と比較して PRA、血漿 AngII

が多くの時間帯で亢進していた。一方、血漿 AGT は明らかな日内変動を認めず、群間の差も認めなかった。循環血漿中の RAS 構成要素の日内変動は血圧や蛋白尿の日内変動とは関連を認めなかった。

腎臓内 RAS 構成要素は、C 群と比較して A 群では腎臓内 AGT, AngII, AT1R の蛋白発現亢進を認め、ZT 6 にピークを認めた。A 群と比較して AO 群では多くの時間帯でこれらの蛋白発現が低下していたが、AH 群では差を認めなかった。蛋白発現の日内変動の振幅は C 群と比較して A 群で増大、A 群と比較して AO 群、AH 群で減少していた（各 P/T 比：AGT; C 群 1.13、A 群 1.47、AO 群 1.24、AH 群 1.22、AngII; C 群 1.03、A 群 1.26、AO 群 1.14、AH 群 1.17、AT1R; C 群 1.36、A 群 1.51、AO 群 1.37 群、AH 群 1.26)。各群でのレニン、プロレニンの蛋白発現量の増減は腎臓内 AGT、AngII、AT1R と同様の傾向にあったが、P/T 比は AO 群で高値であった。(プロ)レニン受容体、アンジオテンシン変換酵素は蛋白発現量および P/T 比は各群間に差を認めなかった。

肝臓内 AGT の日内変動を評価したが、群間差、日内変動は認めなかった。

［考察］

我々は以前に慢性腎臓病患者では腎臓内 RAS 活性のサロゲートマーカーとなる尿中 AGT 排泄の日内変動が生じること、その変動は血圧、蛋白尿の変動と同じ挙動を示すことを報告している。本研究では、尿中 AGT 排泄のみならず腎臓内 AGT、AngII、AT1R の蛋白発現も同様の挙動を示すことを確認した。

AGT は近位尿細管でも産生されているが、Matsusaka 等は肝臓で産生され、糸球体で濾過された AGT が腎臓内 AngII の起源であることを報告した。我々の結果では肝臓内 AGT および血漿 AGT に日内変動を認めなかった。しかし、糸球体障害があると AGT の透過性が亢進し、糸球体濾過圧により透過性が変動する。腎障害モデルでは血圧の変動性が亢進し、血圧の変動により蛋白尿が変動することが報告されており、同様に血圧変動により AGT の濾過が変動することが示唆される。このことが腎障害モデルでのみ腎臓内 RAS の日内変動が生じる理由になるかもしれない。

本研究で、腎機能障害は血圧と独立して生じていた。RAS 非依存性の降圧薬で腎保護効果が得られない事は既報告でも述べられている。本研究で、AO 群と AH 群は 4 つの時間帯で血圧に差を認めず、活動期と休眠期にわけて検討を行っても差を認めなかった。しかし、AO 群と AH 群の活動期と休眠期での血圧変動は異なっており、またもっと短い時間での血圧変動は評価していない。腎不全モデルラットでは短い時間での血圧変動が亢進しており、RAS 抑制薬では血圧変動幅が減弱するが、RAS 非依存性の降圧薬では改善できないことが知られている。短い時間での血圧変動が両群間で異なっていて、これが腎保護効果に影響した可能性は排除できない。

［結論］

慢性進行性腎炎モデルでは腎臓内 AGT、AngII、AT1R の日内変動が増大し、その変動は血圧、蛋白尿の挙動と一致する。この日内変動の振幅は A 群と比較して AO 群、

AH群で低下していたが、蛋白発現量はAO群でのみ低下していた。腎機能障害は血圧および腎臓内RAS日内変動の振幅には影響されず、腎臓内RASの活性化を抑制することによって抑制された。