

Circadian rhythm of the intrarenal renin-angiotensin system is caused by glomerular filtration of liver-derived angiotensinogen depending on glomerular capillary pressure in adriamycin nephropathy rats

著者	松山 貴司
発行年	2021-03-16
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/00003835">http://hdl.handle.net/10271/00003835</a>

## 論文審査の結果の要旨

腎臓内レニン-アンジオテンシン系(RAS)活性の日内変動に異常が生じた場合、血圧の日内変動異常や腎障害を惹起するが、その機序は不明である。また、濾過を担う糸球体糸状体が障害された場合、高分子物質が濾過されるようになるため、循環血漿中の肝臓由来のアンジオテンシノーゲン(AGT)が腎臓内RAS活性を調節するようになる。本研究は、糸球体糸状体障害モデルを用い、腎臓内RAS活性の日内変動が糸球体毛細管圧に依存して濾過されるAGTに起因して生じるかを検証することを目的として行われた。本研究の実施にあたっては、浜松医科大学動物実験委員会の承認を得た。糸球体糸状体障害モデルとして、アドリアマイシンを投与したアドリアマイシン腎症ラットを作成し、A群(n=48)とした。

また、A群に対しては治療介入を行い、アンジオテンシンII 1型受容体遮断薬であるオルメサルタンを投与した群をAO群(n=32)、RAS非依存性降圧薬であるヒドララジンを投与した群をAH群(n=32)とし、コントロール群(C群)(n=32)と合わせて計4群に分け、腎臓内RAS成分および全身性RAS成分を評価した。また、活動期と休眠期に検体採取を行い、日内変動に関する評価を行った。

さらに多光子レーザー顕微鏡を用い、糸球体毛細血管圧の指標となる輸入細動脈径と輸出細動脈径の比(A/E比)と糸球体透過性を反映する糸球体ふるい係数(GSC)を評価した。結果、A群ではC群に比べて腎臓内RAS活性が上昇し、かつ、日内変動が生じること、そして、腎臓内RAS活性および日内変動がAO群では低下および消失し、AH群ではいずれも変化しないことが明らかとなった。また、C群のA/E比は日内変動を認めなかったが、A群ではA/E比およびGSCは日内変動を認めた。

審査委員会では、糸球体糸状体障害モデルにおいて糸球体毛細管圧の上昇と日内変動が生じ、これに依存して糸球体から濾過される肝臓由来AGTが腎臓内RASの活性化およびその日内変動を引き起こす可能性を示した点を高く評価した。以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 前川 裕一郎

副査 中島 芳樹      副査 佐々木 茂和