



Loss of glomerular responses to vasoconstrictor agents in rabbits recovering from ARF

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 井熊, 克仁 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1296

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 19号	学位授与年月日	昭和62年 2月 6日
氏 名	井 熊 克 仁		
論文題目	Loss of glomerular responses to vasoconstrictor agents in rabbits recovering from ARF (家兎の急性腎不全回復期における血管収縮物質に対する糸球体反応の消失)		

Loss of glomerular responses to vasoconstrictor agents in rabbits recovering from ARF

(家兎の急性腎不全回復期における血管収縮物質に対する糸球体反応の消失)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕 腎糸球メサンギウム細胞にはアンジオテンシンⅡ(AⅡ)に対する specific receptor が存在し、AⅡにより収縮反応を示すことが明らかにされている。このレニン-アンジオテンシン系を介したメサンギウム細胞の収縮が、糸球体濾過面積を減少させ、糸球体濾過値の重要な調節因子となっている可能性が示唆されている。一方、酢酸ウラニウム誘発急性腎不全(UA-ARF)の回復期にはUA再投与に抵抗性が認められ、腎機能は低下しないが、虚血性腎不全では、再度の虚血に対して腎不全が発症することが明らかにされている。この抵抗性の出現に糸球体の収縮反応の強弱が関係するか否かを知る目的で以下の実験を施行した。

〔方法〕 1) 家兎にUA 0.8 mg/kg 静注し、5日後の血清クレアチニン(Scr)値よりNon-ARF群(Scr < 2 mg/dl)、ARF群(Scr ≥ 2 mg/dl)の2群に分けた。2週間後の回復期に再度UA 2.0 mg/kgを静注、Scr、血漿レニン活性(PRA)の測定を行った。又これとは別に、UA初回投与後2週間の回復期に両群の腎を摘出、sieving techniqueを用いて糸球体を単離し、AⅡ、arginine vasopressin (ADH)、norepinephrine (NE)に対する糸球体径の変化を観察した。対照群には無処置家兎を用いた。

2) 家兎右腎摘出2週間後に左腎動脈を2時間閉塞し、3日後にScrを測定、2週間後の回復期に再度左腎動脈を2時間閉塞し、Scrの測定を行った。又これとは別に2週間後の回復期にAⅡに対する単離糸球体の反応も観察した。

〔結果〕 1) UA初回投与後5日、及び再投与後5日のScrは、それぞれARF群; 5.5 ± 1.55 、 1.6 ± 0.14 mg/dl、Non-ARF群; 1.6 ± 0.08 、 5.9 ± 1.61 mg/dlとARF群においてUA再投与に対して抵抗性が認められた。又PRAのUA投与前、初回投与後5日、再投与後5日の値は、それぞれARF群; 1.6 ± 0.36 、 3.6 ± 0.54 、 3.8 ± 0.91 ng/ml/hr、Non-ARF群; 2.3 ± 0.48 、 4.7 ± 0.77 、 5.7 ± 1.78 ng/ml/hrといずれも両群でUA投与後PRAの上昇が認められたが、両群間での有意差は

認められなかった。又血管作動性物質に対するUA-ARF回復期の単離糸球体の反応は、対照群及びNon-ARF群において、 $AI\ 10^{-12} \sim 10^{-6} M$ 、 $ADH\ 10^{-12} \sim 10^{-6} M$ 、 $NE\ 10^{-10} \sim 10^{-4} M$ の間で最大約6%の収縮反応が認められたのに対して、ARF群では全く認められなかった。

2) 初回左腎動脈閉塞後3日、及び回復期再開塞後3日のScrはそれぞれ 7.2 ± 0.89 、 $7.6 \pm 1.22\ mg/dl$ と腎不全に対する抵抗性は認められなかった。一方、回復期の単離糸球体は $AI\ 10^{-6} M$ に対しても収縮反応は消失していた。

〔考案〕 UAによりARFが惹起された家兎では、より多量のUA再投与に対して抵抗性が認められ、又同時に、 AI に対する単離糸球体の収縮反応も消失していた。しかし、これはWilkesらの言うように AI に特異的なものではなく、 ADH 、 NE に対しても収縮反応を示さなかった。さらにアンジオテンシン変換酵素阻害剤によりUA-ARFが予防されなかったことから、UA投与に対する腎機能の低下に、レニン-アンジオテンシン系の関与は少ないものと思われる。さらに、虚血性腎不全モデルでは、回復期における単離糸球体の収縮反応は、UA-ARFにおけるARF群と同様、消失しているにもかかわらず抵抗性が認められなかった。これらの結果は、ARFの抵抗性獲得に、糸球体の血管作動性物質に対する収縮反応の消失が、その主な原因となっていないことを示唆するものである。

論文審査の結果の要旨

臨床上急性腎不全の再発は少ない。動物における実験的急性腎不全についても、二度目の腎不全誘発操作に耐性が出来るという報告は多い。しかし、必ずしもすべての動物モデルで起きるわけではない。この急性腎不全に対する耐性獲得のメカニズムについては不明の点が多い。最近、提唱されているメカニズムの一つは、レニン-アンジオテンシン系に対する糸球体の収縮性の抑制による糸球体濾過値の減少の防止である。そこで申請者は、この仮説を検討するため、急性腎不全に対する耐性が出来る酢酸ウラニウム誘発急性腎不全兎と耐性の出来ない虚血性急性腎不全兎を用いて、アンジオテンシンⅡのみならず、バゾプレッシン及びノルビネフリンに対する糸球体の収縮反応の強弱をin vitroで調べた。その結果、急性腎不全に対する耐性獲得と糸球体の収縮反応の消長との関連はないことを明らかにし、その消失が、耐性獲得の原因とはならないことを主張している。

以上、実験の方法及び結果などについて申請者より説明がなされた。本研究は、方法論的に信頼できるものであり、またその結論も、急性腎不全の耐性獲得のメカニズムを解明する上で、示唆に富むものであるところから、各委員から本研究に対し高い評価が与えられた。次いで審査委員より、次の様な質問がなされた。

1. 実験に兎を用いた理由
2. 比較試験の場合に両群で、動物数が異なった理由
3. 血清クレアチニン $2.0\ mg/dl$ 以上を腎不全群とした理由
4. 腎不全の確認方法
5. 腎不全を起こすために用いた酢酸ウラニウムの量や再投与までの間隔期間決定の根拠
6. sieving techniqueの難易性
7. 酢酸ウラニウムによる腎不全の発生機序
8. 'tubular effect'が耐性に関与している可能性
9. one-way analysis of varianceについて

上記の質問に対し、申請者の回答は、おおむね満足すべきものであった。以上の結果、審査委員全員、本研究論文は学位授与に値するものと判断した。

論文審査担当者	主査	教授	中 島	光 好			
	副査	教授	阿 曾	佳 郎	副査	教授	山 下 昭
	副査	助教授	原 田	幸 雄	副査	講師	小 林 明