

# Role of intrarenal (pro) renin receptor in ischemic acute kidney injury in rats

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2015-05-01 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小野, 雅史 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/2807">http://hdl.handle.net/10271/2807</a>

博士(医学) 小野 雅史

論文題目

**Role of intrarenal (pro)renin receptor in ischemic acute kidney injury in rats**

(虚血性急性腎障害ラットにおける腎内(プロ)レニン受容体の役割)

論文の内容の要旨

[はじめに]

レニン-アンジオテンシン系 (RAS) は、全身性作用とは独立して組織で局所作用をもつことが知られており、腎内 RAS 活性の亢進は細胞増殖、炎症、線維化などの他、急性腎障害 (AKI) の進展に関与することがこれまでに報告されている。

(プロ)レニン受容体 [(P)RR] は、近年同定された新しい RAS 構成要素で、レニンとプロレニンの受容体として腎内 RAS を活性化させるだけでなく、細胞外シグナル調節キナーゼ (ERK) などの細胞内シグナル伝達も活性化させる(非 RAS 依存性経路)。しかし、AKI における腎内(P)RR の役割については明らかにされていない。

近年、AKI に対する治療として食塩水前投与が推奨されている。しかし、食塩水前投与による腎保護作用のメカニズムについては十分解明されていない。

本研究は、AKI における腎内(P)RR の役割を明らかにすることを目的とし、虚血性 AKI モデルにおける腎内(P)RR、RAS 構成要素、非 RAS 依存性経路の動態を評価した。また食塩水前投与による腎保護作用と腎内(P)RR との関連性について検討した。

[材料並びに方法]

浜松医科大学動物実験委員会の承認を得た。

・虚血性 AKI モデルの評価

雄性 Sprague-Dawley (SD) ラットの右腎摘出後に、左腎門部を血管クリップで 45 分間遮断した後に開放し、虚血性腎障害を惹起した。再灌流から 6、24、48 時間と 7 日後に腎障害と腎内(P)RR、レニン/プロレニン、アンジオテンシノーゲン (AGT)、AT<sub>1</sub> 受容体 (AT<sub>1</sub>R)、リン酸化 ERK 1/2 および核内因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 蛋白質の発現をウエスタンブロット法で評価し、(P)RR、リン酸化 ERK 1/2 の局在を免疫組織化学法で評価した。また腎内アンジオテンシン II (Ang II) 濃度を放射免疫測定法にて評価した。

・食塩水前投与 AKI モデルの評価

腎臓虚血障害の 7 日前から食塩水 (1.0%NaCl) を経口投与させたラットに虚血障害を加え、同様のタイムコースで腎障害と腎内(P)RR、レニン/プロレニン、AGT、AT<sub>1</sub>R、リン酸化 ERK 1/2 および NF- $\kappa$ B 蛋白質の発現と腎内 Ang II 濃度を評価した。

・アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) 前投与 AKI モデルの評価

腎臓虚血障害の 14 日前からオルメサルタン (10 mg/kg/day) を経口投与させた

ラットに虚血障害を加え、6、48 時間後に腎障害と腎内(P)RR、AGT、リン酸化 ERK 1/2 蛋白質の発現を評価した。

#### [結果]

- 腎臓虚血障害により、血清クレアチニン (Cr) 、尿素窒素 (BUN)、尿細管障害スコアは再灌流の 6 時間後から経時的に上昇し、48 時間後に最大となった。食塩水前投与により、血清 Cr (24、48 時間後) 、BUN (48 時間後) 、尿細管障害スコア (24、48 時間、7 日後) の上昇は有意に抑制された。
- 腎内 Ang II 濃度は、虚血障害の 24、48 時間後に有意に増加し、食塩水投与モデルではその増加が有意に抑制された (6、24 時間後) 。
- 腎内(P)RR 蛋白質は、虚血障害の 24 時間後から増加し、48 時間後に最大となった。食塩水投与モデルではその増加が有意に抑制された (24、48 時間、7 日後) 。
- (P)RR の局在は、コントロールでは集合管と接合尿細管にみられ、虚血モデルでは障害された近位尿細管で増強し、食塩水投与モデルでは軽減した (48 時間後) 。
- 腎内 AGT 蛋白質は、虚血モデルで増加し、食塩水投与モデルで増加が抑制された。リン酸化 ERK 1/2 および NF- $\kappa$ B 蛋白質も、虚血モデルで増加し (ともに 6 時間後) 、食塩水投与モデルでは増加が抑制された (それぞれ 6、24、48 時間、7 日後と 6、24、48 時間後) 。
- オルメサルタン前投与した虚血モデルでは、腎内 AGT 蛋白質の増加は抑制されたが (6、48 時間後) 、(P)RR とリン酸化 ERK 1/2 は変化せず、腎障害の改善もみられなかった。

#### [考察]

腎臓に虚血障害を与えた AKI モデルでは、腎内(P)RR 蛋白質の発現が、集合管と結合尿細管に加えて障害を受けた近位尿細管で増加し、それは腎内 RAS 構成要素 (AGT、Ang II) と非 RAS 依存性細胞内シグナル (ERK 1/2、NF- $\kappa$ B) の動態と一致していた。食塩水を前投与した AKI モデルでは、腎障害の軽減とともに、腎内(P)RR の増加が抑制され、RAS 活性と非 RAS 依存性経路も同様に抑制された。これらの結果から、虚血腎で発現が亢進した(P)PR は、RAS 活性と非 RAS 依存性経路を介して腎障害の進展に関与し、食塩水投与による腎保護作用には(P)RR 発現抑制が影響している可能性が示唆された。

(P)RR 下流の 2 経路のうち、どちらが主体的であるかを評価するため、ARB 投与により RAS 活性を阻害した虚血モデルで評価したところ、腎内 AGT 発現は抑制されたものの、(P)RR とリン酸化 ERK 1/2 は変化せず、腎障害の改善もみられなかった。これらの結果をまとめると、虚血性 AKI における腎内(P)RR の腎障害進展に及ぼす機序として、非 RAS 依存性経路の活性化がより重要であることが示唆された。

#### [結論]

虚血性急性腎障害モデルでは腎内(P)RR の発現が増加し、非 RAS 依存性細胞内シグナル伝達が活性化されることで、腎障害の進展に関与している可能性が示唆された。ERK や NF- $\kappa$ B 阻害薬は、虚血性 AKI に対する治療標的となり得る。