



## 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)

論文審査の結果の要旨

腎内レニン-アンジオテンシン系 (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。また(プロ)レニン受容体[(P)RR]は、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、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ではない。申請者らは、AKIにおける腎内(P)RR の役割を明らかにするため、虚血性 AKI モデルとそれに対する食塩水前投与およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) 前投与の効果を、腎内(P)RR、RAS 構成要素、非 RAS 依存性経路の動態を指標として比較検討した。

浜松医科大学動物実験委員会の承認の下、雄性 Sprague-Dawley ラットの右腎摘出後に、左腎門部を 45 分間遮断、その後開放して虚血性腎障害を惹起した。食塩水前投与群では腎臓虚血障害の 7 日前から食塩水 (1.0%NaCl) を、ARB 前投与群では 14 日前からオルメサルタン (10 mg/kg/day) を経口投与させた。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、腎内 Ang II 濃度は上昇し、腎内(P)RR 蛋白質、腎内 AGT 蛋白質、リン酸化 ERK 1/2 および NF- $\kappa$ B 蛋白質が増加した。食塩水前投与により、これらの変化はいずれも抑制された。一方、ARB 前投与群では、腎内 AGT 蛋白質の増加は抑制されたが、(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。

申請者らは本研究により、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、腎障害が進展する可能性を明らかにした。本研究結果は、ERK や NF- $\kappa$ B 阻害薬が虚血性急性腎障害に対する治療標的となり得る可能性を示したことで高く評価される。

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 渡邊 裕司

副査 梅村 和夫

副査 大藪 誠一郎