

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㊦ 第 4618 号	氏 名	後 藤 美 和
主 論 文 題 名			
The renin-angiotensin system and hypertension in autosomal recessive polycystic kidney disease (常染色体劣性遺伝多嚢胞腎における高血圧とレニンアンギオテンシン系の役割について)			
(内容の要旨)			
<p>常染色体劣性多嚢胞腎 (Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease:ARPKD) では、腎嚢胞が多発し、進行性の高血圧や先天性肝線維症をきたす。高血圧はしばしば幼少期から重篤となり心肥大、脳血管障害などの重大な合併症を引き起こす。肝線維症は生命予後と密接に関連している。近年、組織内でのレニン・アンギオテンシン系 (renin-angiotensin system : RAS) の活性化が高血圧や臓器障害を惹起することが様々な疾患で示されているが、ARPKDにおける高血圧および臓器障害の進行と、RAS活性との関連については、一定の見解が得られていない。そこで本研究では、ヒトARPKDと同じ遺伝子変異を持ち、かつ病態が比較的緩徐に進行するPCKラットを用い、RAS活性と高血圧および肝線維症の進行の関連について検討した。</p> <p>月齢2、4、6か月のPCKラットと同月齢の正常ラットを用い、非観血的tail cuff法により経時的に収縮期血圧を測定するとともに、臨床的および組織学的に腎および肝機能障害の程度を評価した。腎および肝組織内におけるRAS活性を評価するために、renin、angiotensin converting enzyme (ACE)、angiotensinogen、angiotensin II type I 受容体 (ATR1) の発現を quantitative real time PCRで、angiotensin II の発現を免疫組織学的染色で評価した。肝線維化は、reticulin染色、Masson's trichrome染色、hydroxyproline定量により評価した。また、全身のRAS活性を評価するために血漿angiotensin I, II を測定した。</p> <p>PCKラットでは、4か月から高血圧を認め、6か月以降、嚢胞病変の進行と共に増悪した。高血圧および嚢胞病変の進行は、腎組織内renin、ACE、angiotensin II の発現亢進を伴っていたが、angiotensinogen、ATR1の発現、血漿angiotensin II、angiotensin Iについては変化を認めなかった。PCKラットでは、肝線維化が徐々に進行し、それに伴って肝組織内ACEの発現亢進を認め、加えて、periportal 領域でangiotensin II が強く発現していた。以上の変化は正常ラットでは認められなかった。</p> <p>本研究により、ARPKDにおける高血圧および腎機能障害、肝線維症の進行に、全身性のRAS活性亢進ではなく、組織内の局所的RAS活性亢進が強く関与していることが確認され、RAS活性阻害薬が本疾患における臓器障害の進行を抑制する可能性が示された。</p>			