

要 約

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	石井 賢二郎
主 論 文 題 名 Attenuation of lipopolysaccharide-induced acute lung injury after (pro)renin receptor blockade (プロレニンレセプターブロッカー投与によるリポポリサッカライド誘発性急性肺炎の改善)				
(内容の要旨) 術後、敗血症からARDSや多臓器不全を合併して治療に難渋することがあるが、このようなケースに有効な治療法の一つとして、組織レニンアンギオテンシンシステム (renin-angiotensin system; RAS) に着目した。これまで、敗血症によってAngiotensin converting enzyme (ACE) 活性が亢進しアンジオテンシン II 受容体シグナルを介して急性肺障害を引き起こすことが確認されている。血漿中にはそのRASの第一段階であるレニンの約5倍の濃度でプロレニンと呼ばれるレニンの前駆体が存在する。プロレニンとレニンの共通の受容体であるプロレニン受容体は組織内にのみ存在し、プロレニンの立体構造を変化させレニンに匹敵する酵素活性を発揮しアンジオテンシン II を介して組織RASを活性化させ、かつ、アンジオテンシン II を介さない独自のMitogen-activated Protein Kinase (MAPK) 経路を活性化させることが報告されている。しかし急性肺損傷などの重症病態におけるその意義はいまだ不明である。そのため今回プロレニン受容体ブロッカー ((pro)renin receptor blocker; PRRB) を用いて、lipopolysaccharide (LPS) 惹起性肺障害ラットモデルに対する有効性を検討する実験を施行した。 ラットの背部の皮下に浸透圧を埋め込み、そのポンプによるPRRBの1週間の皮下持続投与を行った後、マイクロスプレイヤーを用いてLPSをラットの気管内に散布し、その4時間後に大動脈採血・気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage; BAL) ・両肺の採材を行った。その後、BALF中の細胞数・好中球分画・サイトカイン・蛋白定量、さらに炎症性サイトカイン・High Mobility Group Box-1 (HMGB-1) を測定した。また、肺組織ホモジネートを作成し、それらを用いてミエロペルオキシダーゼ(Myeloperoxidase: MPO)の測定を行った。さらに、肺組織のHE染色を行い組織障害の程度を評価した。さらに非タンパク融解的活性化プロレニンの免疫染色を行い、その発現領域の平均割合をarea indexとして評価した。 結果は、PRRB投与によりBALF中のtumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, HMGB-1の減少を認め、肺組織内のMPO活性の低下を認めた。また、PRRB投与により肺組織での間質の浮腫・出血・好中球数の減少を認め、それに相関して、免疫染色にて非タンパク融解的活性化プロレニンの発現低下を認めた。 これらの結果より、活性化プロレニンは急性肺障害発生において重要な役割を果たしており、PRRBは活性化プロレニンを抑制することで、LPS投与による肺組織での炎症の惹起を抑制し、急性肺障害の程度を抑制すると考えられた。PRRBは急性肺障害治療薬の一つとなる可能性も考えられる。				