

Title	生体内CCDカメラを用いた腎輸入・輸出細動脈の反応性の層差に関する研究
Sub Title	
Author	松田, 洋人
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.1 (2004. 3) ,p.27-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040302-0027

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

生体内CCDカメラを用いた腎輸入・輸出細動脈の反応性の層差に関する研究

松田 洋人

内容の要旨

腎内に豊富に存在し血圧や腎機能を調整するレニン・アンジオテンシン系は、輸入・輸出細動脈の緊張を制御することで血液濾過の調整を行っている。しかし、アンジオテンシンⅡ（以下、AⅡと略）による腎微小循環の制御機構は、一酸化窒素（以下、NOと略）を始めとする多くの液性因子の影響を受け、さらにこれらの液性因子の濃度が腎皮質・髄質で異なるため、腎微小血管の存在する部位により異なる可能性が推測される。しかしながら、従来の研究手法では腎各層における腎微小循環の評価を同条件下で行うことは困難であった。著者は、新しく開発したニードル型生体内CCDカメラを用いて、腎表層部ならびに傍髄質部ネフロン（NF）の輸入細動脈・輸出細動脈を直接観察し、AⅡとNOとの相互関連を腎各層において評価した。さらに、腎細動脈の反応と平行して、腎微小透析法による腎皮質・髄質部のNO₂/NO₃の測定を行うとともに、腎生検法による組織ブラジキニン濃度を測定し細動脈反応と比較検討した。

まず基礎状態における腎NOは腎髄質部が皮質表層部より高値であり、NO合成阻害薬の*nitro-L-arginine methylester*（1 mg/kg）を用いた検討と合せると、傍髄質部の細動脈が皮質表層部のそれよりもNOの影響を強く受ける傾向が見られた。さらに外因性AⅡ（1-30ng/kg/min）による収縮反応に対し、腎内NOは輸入・輸出細動脈収縮を傍髄質部NF優位に抑制したことより、髄質部で誘導されたNOがAⅡによる傍髄質部細動脈の収縮に拮抗的に作用するものと考えられた。次に、AⅡ受容体拮抗薬（E4177；30μg/kg）は、皮質表層部ならびに傍髄質部の輸入・輸出細動脈を同等に拡張させたが、この反応に腎内NOの関与は認めなかった。ACE阻害薬（以下、ACE阻害薬と略）のシラザプリラート30μg/kgも同様に細動脈を拡張させたが、この拡張はブラジキニン拮抗薬で一部抑制された。さらに、ACE阻害薬による組織ブラジキニンならびにNOの検討を行ったところ、髄質ではブラジキニンの増加とともにNO活性の亢進が見られた。そこで、AⅡ受容体拮抗薬投与下でACE阻害薬の追加投与を行ったところ、傍髄質部輸入・輸出細動脈の追加拡張が見られた。一方、皮質表層部では輸出細動脈のみ追加拡張反応を示した。これらの細動脈の追加拡張は、ブラジキニン拮抗薬で消失したより、ACE阻害薬の拡張作用の一部にブラジキニンが関与し、その程度が腎各層ならびに輸入・輸出細動脈のレベルで異なることが示された。

以上の結果より、腎各層においてブラジキニンやNOが異なる分布様式を呈しており、腎微小血管の反応性は輸入・輸出細動脈自体の反応の差異のみならず、細動脈の存在する各層の液性因子の環境によっても影響を受け、これらの因子がAⅡやACE阻害薬などのホルモンや薬剤の作用をも修飾しているものと考えられた。この腎各層における反応性の多様性は、皮質表層部や傍髄質部NFの機能にも影響を与える可能性が示唆された。

論文審査の要旨

腎糸球体の輸入・輸出細動脈の収縮・拡張には腎内のアンジオテンシン（AⅡ）、ブラジキニン（B）および一酸化窒素（NO）等の諸種脈管作動物質が重要な役割を果たしている。このような脈管作動物質は、腎皮質と髄質とで産生量が異なり、その差が、皮質と髄質の輸入・輸出細動脈の収縮・拡張反応に異なる影響を与えていると考えられている。そこで本研究ではその詳細を明らかにするため、犬を対象とし、新しく開発されたニードル型生体内CCDカメラを用いて腎皮質部および傍髄質部NFの輸入・輸出細動脈を直接観察し、AⅡ、BおよびNOの相互作用を検討した。さらにレニン・アンジオテンシン系抑制薬であるAⅡ受容体拮抗薬とACE阻害薬（ACE）阻害薬の効果を検討した。

まず基礎状態で、BおよびNOは傍髄質部で皮質より高値であり、その影響が傍髄質部の細動脈に影響していることを明らかにした。次に外因性AⅡによる収縮反応に対し、腎内NOは、輸入・輸出細動脈の収縮を傍髄質部で特に著明に抑制し、AⅡの収縮作用に拮抗していることを明らかにした。AⅡ受容体拮抗薬とACE阻害薬を用いた検討では、ACE阻害薬はAⅡ受容体拮抗薬と異なり、BとNOの増加をきたし、その効果がBおよびNOの産生量の多い傍髄質部で著明であったとした。このような結果から、腎臓の各層でBやNOの産生量が異なり、このようなBやNOは直接細動脈の反応性に影響するほか、AⅡの作用やACE阻害薬のような薬剤の作用もこれらの因子によって修飾されると結論した。

このような研究に対してまず問題とされたのが犬を対象としたことである。当研究者は、ニードル型CCDカメラでの観察には犬のような大きな動物が適すること、また腎内血行動態や脈管作動物質の存在がヒトと極めて近いとされた。次に諸種脈管作動物質の血管への作用に関して、血管径の変化のみで評価した点が問題となった。血管径は多くの要因によりコントロールされており、腎内の部位や血管の太さによって反応が異なることから、血流面からの検討もなされればよかったと助言された。このほか、腎皮質と傍髄質とに分けて検討されたが、各実験ごとに部位が異なることが予想され、実験結果にばらつきが出る可能性が指摘された。しかし実際に実験してみると、皮質NFと髄質NFとは明らかに異なり、各実験ごとにほぼ同じ部位を標的にして実験ができたこととされた。

実験成績上、血圧値や心拍数の基礎値に差があるものがあったが、この差は使用した犬の種類の差によることが判明し、論文中で明らかにされるべきであったと助言された。論文中の図表や文章にいくつかの問題点が指摘され、博士申請論文であることから訂正して提出するように指示が出された。

以上のように論文の書き方等、いくつかの問題点が指摘されたが、犬の*in vivo*の実験で腎細動脈と脈管作動物質の関係を明確にした点で、この領域で価値ある論文と評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 狼田 亨男
泌尿器科学 村井 勝 医化学 末松 誠
内科学 小川 聡
学力確認担当者：北島 政樹、村井 勝
審査委員長：村井 勝

試問日：平成15年12月19日