

Title	Anandamide Decreases Glomerular Filtration Rate through Predominant Vasodilation of Efferent Arterioles in Rat Kidneys.
Sub Title	アナンダミドはラット腎輸出細動脈優位の血管拡張により糸球体濾過率を低下させる
Author	小浦, 優佳子
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.1 (2005. 3) ,p.26-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050302-0026

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.

Anandamide Decreases Glomerular Filtration Rate through Predominant Vasodilation of Efferent Arterioles in Rat Kidneys.

(アナンダマイドはラット腎輸出細動脈優位の血管拡張により糸球体濾過率を低下させる)

小 浦 優 佳 子

内容の要旨

論文審査の要旨

【緒言】敗血症において、全身血圧の低下のみられない早期の段階から糸球体濾過率 (GFR) の低下が認められる。近年、敗血症では内因性カンナビノイド (CB) が増加し、これがCBI受容体を介して全身血圧を低下させていることや、敗血症性ショックの治療に用いられるポリミキシンB固定化カラムがCBの一つであるアナンダマイド (ANA) を吸着して臨床効果を発現することが報告されている。また、腎内にはANAやその代謝産物、代謝酵素、CBI受容体が存在することも確認されている。しかしANAが腎機能に及ぼす影響について十分に検討されていない。

【対象と方法】雄SDラット250~300gを用いて、ANA (15~1500pmol/kg) 動脈内投与が、単独あるいはCB受容体拮抗薬 (1500pmol/kg) 前投与下において腎クリアランスに及ぼす影響を検討した。また、血液灌流下傍髄質ネフロン手技により、ANA (0~10 μ M) およびCB受容体拮抗薬 (1 nM) 表面灌流液内投与が腎細動脈径に及ぼす影響を検討した。免疫染色法によるCBI受容体の腎臓内分布の同定やRT-PCR法による腎輸入細動脈からのCBI受容体mRNAの検出も行った。

【結果と考察】150pmol/kgまでのANA単独投与は、平均動脈圧 (MAP) に影響を与えることなくGFRを低下させ、腎血流量 (RBF) を増加させた。神経系にも存在するCB受容体の影響を除外するため両腎の除神経処置を施したラットでも同様の観察を行ったが、同様の結果が得られた。CBI受容体阻害薬であるAM251前投与下ではANA 150pmol/kg投与によりMAPの変化なくGFR上昇・RBF増加が認められ、それ以上のANAではGFR・RBFに変化はみられなかった。非選択的CB受容体阻害薬であるAM281前投与下ではANAによる変化は完全に抑制された。一方、高濃度のANAは輸入・輸出細動脈両者を拡張させたが、低濃度のANAは輸出細動脈のみを拡張させた。AM251はANAによる輸入細動脈の拡張反応を減弱させ輸出細動脈の拡張反応を完全に抑制したのに対し、AM281はANAによる輸入・輸出細動脈両者の拡張反応とも完全に抑制した。免疫染色法では、CBI受容体は輸入・輸出細動脈両者に存在したが、糸球体・尿管・間質には存在しなかった。さらに、分離した輸入細動脈からCBI受容体mRNAが検出された。

以上より、敗血症における全身血圧低下に関与するANAは、血圧や腎神経に影響しない低容量でGFR低下作用とRBF増加作用を示し、このGFR低下はCBIおよび非CBI受容体を介する輸入細動脈拡張作用とCBI受容体を介するそれより強い輸出細動脈拡張作用によるものと考えられた。敗血症早期のGFR低下には、このようなANAの腎局所における作用が重要な役割を担っていることが示唆された。

敗血症では内因性カンナビノイド (CB) が増加し、それがCBI受容体を介してショック状態を惹起すると考えられている。CBの1つであるアナンダマイド (ANA)、その代謝物およびCBI受容体は腎内に存在し、ショック時の腎血行動態の変化に重要な役割を果たしていると考えられているが、その機序の詳細は明らかでない。そこで本研究では、CBI受容体の腎内の局在を明らかにするとともに、ANAの腎機能への影響を検討した。

ANA15~150pmol/kgの投与では全身血圧の変化に影響なく腎血流量を増加させ、糸球体濾過率 (GFR) を低下させた。免疫染色法によりCBI受容体は輸入・輸出の両細動脈に存在し、糸球体や尿管には存在しなかった。ANAの主たる腎作用は、輸入・輸出細動脈のCBI受容体を介して発揮されていると考えたが、CBI受容体拮抗薬であるAM251と、CBの非選択的拮抗薬であるAM281とを前投与した場合とで、ANAの効果に差がみられた。すなわち、低濃度のANAは輸出細動脈を主として拡張し、高濃度になるに従って輸入・輸出両細動脈を拡張させたが、CBI選択性拮抗薬のAM251の前投与は、ANAの輸出細動脈への効果を主として抑制し、非選択的拮抗薬のAM281の前投与は、両細動脈への効果を抑制した。

以上の成績から、ANAが腎の循環動態の変化を介してGFRを低下させ、その受容体の選択的拮抗薬はGFRの低下阻止など、急性腎不全の治療に有用性である可能性が示唆された。

このような研究に関して、まず研究に用いたANAや拮抗薬の使用量がどう決定されたのか、またそれらの薬剤の半減期がどの位であるかが問題とされた。投与量については、ショック時のANAの血中濃度がどの位であるか明らかでないため、諸家が実験に用いてきた投与量を参考とし、低濃度から高濃度までの効果を試験的に検討して決定したとされた。半減期に関しては、1実験が約3時間で、間隔を開けて低濃度から高濃度の試薬へと投与量を変更した実験であり、十分な検討がなされるべきであったが、各試薬投与前に30分間の非投与期間を置き、元の反応と同じになることを確認して行ったとされた。

次に最も問題となったのが、CB受容体の腎内局在とその受容体を介する効果についてである。免疫染色写真から、CBI受容体は輸入・輸出細動脈に存在することは確かであるが、血管内皮であるのか、平滑筋細胞であるかが明らかでなく、その点を受容体後の伝達系の変化などを検討して明らかにする必要があるとされた。またCBI受容体拮抗薬と、非選択的拮抗薬とでANAの作用阻止効果に差があることから、腎内にCB受容体のサブタイプが存在することは確かであり、その検索と、内因性CBの腎内における産生部位を、今後明らかにする必要があるとされた。

以上のように本研究には今後の検討課題が残されたが、敗血症による急性腎不全の発症機序と阻止の解明にきわめて価値ある研究と評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 猿田 亨男
泌尿器科学 村井 勝 医化学 末松 誠
薬理学 谷川原 祐介
学力確認担当者：北島 政樹、村井 勝
審査委員長：村井 勝

読問日：平成17年 1月 8日