

Title	正常および糖尿病モデルラットの傍系球体細胞におけるレニン産生・分泌に及ぼす圧負荷の影響
Sub Title	
Author	廣田, 展久
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.2 (2005. 6) ,p.43-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050602-0043">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050602-0043</a>

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.

# 正常および糖尿病モデルラットの傍系球体細胞における レニン産生・分泌に及ぼす圧負荷の影響

廣 田 展 久

## 内容の要旨

傍系球体 (JG) 細胞において、急性圧負荷はレニン分泌を抑制するが、慢性圧負荷によるレニン産生・分泌調節については十分に解明されていない。また、糖尿病モデル動物の循環血液中ではレニンの減少とプロレニンの増加が観察されており、プロレニンからレニンへの成熟過程 (プロセッシング) の障害が疑われていたが、その詳細については明らかでなかった。本研究では、正常および糖尿病状態において、慢性圧負荷がJG細胞のレニン産生・分泌に及ぼす影響とその機構における細胞内second messengerであるphospholipase C (PLC) やphospholipase D (PLD) の関与を検討した。

### 【対象と方法】

雄SDラット (100-150g) の腎臓から分離した初代培養JG細胞を用い、PLC阻害薬であるU73122 10 μmol/L, NCDC (2-nitro-4-carboxyphenyl-*N,N*-diphenyl-carbamate) 200 μmol/L, PLD阻害薬であるAEBSF (4-(2-aminoethyl)-benzensulfonyl fluoride) 100 μmol/Lの存在下で慢性圧負荷を行い、レニン分泌率、プロレニン分泌率、細胞内活性レニン濃度、細胞内プロレニン濃度、細胞内総レニン濃度を測定した。また、ストレプトゾトシン (65mg/kg) を前投与 (早期: 7日前・慢性期: 28日前) した糖尿病ラット、インスリンで治療した糖尿病ラットから分離したJG細胞でも同様に検討した。

### 【検討と考察】

慢性圧負荷は正常ラットJG細胞において、レニン分泌・プロレニン分泌・プロセッシングをいずれも抑制した。早期糖尿病ラットJG細胞では、プロセッシングのみ正常ラットと同程度に抑制した。慢性期糖尿病ラットJG細胞においても、プロセッシングのみ抑制したが、その抑制度は、正常ラット・早期糖尿病ラットよりも有意に大きかった。インスリン治療した慢性期糖尿病ラットJG細胞では、正常ラットと同様の結果を得た。NCDC, U73122は、正常ラットJG細胞において、慢性圧負荷によるレニン分泌・プロレニン分泌の減少反応を抑制した。しかしながら、慢性圧負荷によるレニン分泌・プロレニン分泌が既に抑制されている糖尿病ラットJG細胞において、NCDCは影響を及ぼさなかった。AEBSFは、正常ラットJG細胞・糖尿病ラットJG細胞いずれにおいても、慢性圧負荷によるプロセッシング抑制反応を抑制した。

以上より、JG細胞において慢性圧負荷は、PLC依存性にレニン分泌・プロレニン分泌を抑制し、PLD依存性にプロセッシングを抑制することが示された。プロセッシング抑制は、糖尿病の進行により増強し、糖尿病ラットJG細胞では圧によって分泌が抑制されないため、糖尿病で血中プロレニンが増加する原因の一つであることが考えられた。

## 論文審査の要旨

腎臓の傍系球体 (JG) 細胞においてレニンが産生・分泌されるが、JG細胞においてプロレニンからレニンへの成熟過程 (プロセッシング) さらにレニンの分泌機構の詳細は未だ明らかでない。本研究では、正常および糖尿病状態において、慢性圧負荷がレニンの産生・分泌にどのような影響を与え、その機構にsecond messengerであるphospholipase C (PLC) 阻害薬やphospholipase D (PLD) 阻害薬がどう関与するのかを検討した。

本研究は雄のSDラットを用い、腎臓から分離した初代培養JG細胞を用いて研究した。まず、慢性圧負荷試験において、正常ラットのJG細胞のレニン・プロレニン分泌は抑制された。早期糖尿病におけるJG細胞では、プロセッシングのみが抑制され、慢性期糖尿病ではプロセッシングの抑制の程度がさらに大きかった。糖尿病ラットにインスリン治療をすると、プロセッシングの障害は改善された。次にPLC阻害薬とPLD阻害薬の投与実験では、PLC阻害薬は圧負荷によるレニン・プロレニン分泌の減少反応を抑制した。

以上の結果から、JG細胞への圧負荷において、PLC依存性経路でレニン・プロレニン分泌が抑制され、PLD依存性経路でプロセッシングが抑制されると結論した。また、糖尿病では圧負荷でプロレニン分泌が抑制されないため、血中に放出されて高値になっているとされた。

このような研究に関して実験方法はしっかりしており、得られた結果が興味深い。なぜtransmural pressureに特に注目し、生体内で通常みられている“ずり応力”と分けて実験したことに関して議論がなされた。生体内では輸入細動脈への圧と“ずり応力”がレニン分泌にきわめて重要であるが、分離して培養されたJG細胞は破壊されやすく、JG細胞へのtransmural pressureのみの影響でレニンへのプロセッシングや分泌への影響をみなかったためとされた。なお、圧負荷として大気圧+40mmHgとした点が大切な点であるとされ、この圧を用いた理由は、予備実験を色々な圧を用いて行ったところ、40mmHg以上の強い圧ではレニンが著明に低下してしまうため、妥当な圧として40mmHgを選んだことと、通常脈圧は40mmHg程度であることも考慮したとされた。このほか圧のかけ方として、static pressureとoscillatory pressureとどちらが強くなるかが検討されるべきであったと助言された。

この研究の臨床的な意義についても議論があり、プロレニンが血中に沢山放出された場合の悪影響が問題となった。プロレニンは網膜や腎の細動脈に増加し、そこでnonproteolytic conformationを生じてレニンを放出して血管障害を惹起すると推測された。

論文として、考察が練れていない部分の訂正と語句の訂正が数カ所必要とされたが、研究は新規な点が多く糖尿病とレニンの関係について大変有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 猿田 享男  
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17年 3月 1日