

Title	Role of Nitric Oxide Producing and Degrading Pathways in Coronary Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease
Sub Title	慢性腎臓病における冠動脈内皮機能障害に対する一酸化窒素の合成・代謝経路の役割
Author	立松, 覚
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.2 (2007. 6) ,p.25-
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=AN00069296-20070602-0025">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070602-0025</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.

# Role of Nitric Oxide Producing and Degrading Pathways in Coronary Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease

(慢性腎臓病における冠動脈内皮機能障害に対する一酸化窒素の合成・代謝経路の役割)

立 松 覚

## 内容の要旨

慢性腎臓病の患者において心血管イベントの発症率が非常に高いことが報告されている。一酸化窒素 (NO) の産生障害や内因性NO合成酵素阻害物質である asymmetric dimethylarginine (ADMA) は血管内皮機能障害を引き起こすが、慢性腎臓病における冠動脈内皮機能障害についての直接的な証明は報告されておらず、その検討を行った。

雄のハイブリッド犬を片腎摘 (1/2Nx) あるいは6分の5腎摘 (5/6Nx) により慢性腎臓病モデルを作成した。モデル作成4週間後において糸球体濾過率は低下し (control; 76 (54-85), 1/2Nx; 38 (29-47), 5/6Nx; 15 (12-46) ml/min)、血漿 ADMA 値は上昇した (control; 1.88 (1.68-2.54), 1/2Nx; 2.51 (2.11-3.55), 5/6Nx; 3.84 (2.16-3.95)  $\mu\text{mol/L}$ )。冠動脈へのアセチルコリン投与によりコントロール群 (83 $\pm$ 17%増加) では著明な冠血流量の増加を認めたが、1/2Nx群 (34 $\pm$ 8%増加) および5/6Nx群 (20 $\pm$ 4%増加) では反応の減弱を認めた。ニトロプルシッド投与による血管拡張反応は3群間で有意な差を認めなかった。Charge-coupled device (CCD) カメラを用いて計測した心外膜側冠血管細動脈径による評価でも、アセチルコリン、ニトロプルシッドによる血管拡張反応は冠血流量の結果と同様の変化を認めた。1/2Nx群, 5/6Nx群において血漿NOx (nitrite + nitrate) 値は低下し (control; 22.1 $\pm$ 2.8, 1/2Nx; 13.4 $\pm$ 0.9, 5/6Nx; 10.6 $\pm$ 2.4  $\mu\text{mol/L}$ )、ADMAの分解酵素である dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH)-IIおよび内皮型NO合成酵素 (eNOS) のmRNA発現も低下した。また蛍光免疫組織染色によりDDAH, eNOSの蛋白発現についても同様の変化が確認された。更に4週間のall-trans retinoic acid (atRA) の投与により慢性腎臓病モデルにおいて障害された内皮依存性血管拡張反応は回復し、eNOSの発現がコントロールのレベルまで改善した。ただしatRAはDDAHの発現に関しては影響を与えなかった。

冠動脈内皮機能は慢性腎臓病の早期の段階においてすでに障害されていた。その機能障害はeNOS, DDAH-IIの発現低下が関与していると考えられた。さらに慢性腎臓病における冠動脈内皮機能障害の予防に対して、NO代謝の制御が有効であることが推察された。

## 論文審査の要旨

慢性腎臓病においては、心血管疾患の発症率が高いことが知られている。本研究では部分腎摘犬を用いて、慢性腎臓病の早期の段階において冠動脈硬化の前段階である冠動脈内皮機能障害が起こることを証明した。その原因として冠動脈におけるNOS3発現の低下および dimethylarginine dimethylaminohydrolase 発現低下に起因する asymmetric dimethyl arginine (ADMA) の上昇が関与する可能性を明らかにした。さらにall-trans retinoic acid (atRA) がNOS3発現を回復し、冠動脈内皮機能障害が改善することを示した。

審査においては、まず慢性腎臓病に伴う心血管疾患の発症においては冠動脈の太い領域での病変が問題になるが、申請者の方法では冠動脈の細い領域の血管反応性を検討していると考えられるため不適切ではないかとの指摘があった。それに対して、長期になれば太い血管も障害されてくると推論されること、NOS3やDDAHの遺伝子発現の検討では左前下行枝の太い血管を用いているため、臨床的な問題と結びつけることができる回答された。更にatRA投与時のCCDカメラのデータがあれば、超音波プローブで測定した冠血流量の結果と相違があった場合、atRAが冠動脈のどの領域に効果を示したかを類推することができたため、検討すべきであったことを指摘された。次に血中ADMA値上昇の機序について質問された。それに対して、本研究に加えて部分腎摘犬で腎臓のDDAH-IIが低下しているという報告や部分腎摘ラットにおいて肝臓および腎臓のprotein arginine N-methyltransferase (PRMT) 発現が増加、DDAH発現が低下しているという報告があり、種々の臓器におけるADMAの産生亢進、分解抑制が血中ADMA上昇の原因として考えられると回答された。また慢性腎臓病に伴う異化亢進によりADMA分子の解離が亢進することも一因と考えられるが、ADMAの腎臓からの排泄低下はあまり関与していないと回答された。その回答に対し、肝臓はメチルアルギニンの大きな供給源と考えられ、各臓器におけるADMA組織濃度を測定することが望ましいとの指摘を受けた。また部分腎摘により腎臓でメチル化が亢進する機序として、残存腎への血流が増加してshear stressが上昇し、ストレス応答の結果メチル化が亢進する可能性も考えられるとの指摘があった。本研究結果をどのように臨床に結びつけるのかとの質問があり、腎臓病が早期の段階ですでに冠動脈に内皮機能障害が生じていることを認識し、その段階からできる限り危険因子を除去し、DDAHを誘導するPPAR $\gamma$ リガンド等の使用を検討するなどの対策が必要であると回答された。

以上のように、本研究ではなお検討すべき課題を残しているものの、慢性腎臓病の早期の段階において冠動脈内皮機能障害が起こり、さらにその分子メカニズムを明らかにしたことは臨床的にも意義深く、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 伊藤 裕  
医化学 末松 誠 内科学 小川 聡  
外科学 四津 良平

学力確認担当者:

審査委員長: 末松 誠

試問日: 平成19年2月13日