

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第 <b>4618</b> 号	氏名	後藤 美和
論文審査担当者	主査 小児科学 高橋 孝雄		
	病理学 岡田 保典	内科学 伊藤 裕	
	泌尿器科学 大家 基嗣		
学力確認担当者：岡野 栄之		審査委員長：岡田 保典	
		試問日：平成25年 4月 8日	

(論文審査の要旨)

論文題名：The renin-angiotensin system and hypertension in autosomal recessive polycystic kidney disease  
 (常染色体劣性遺伝多嚢胞腎における高血圧とレニンアンジオテンシン系の役割について)

Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD) における臓器障害や高血圧に、組織内renin-angiotensin system (RAS) がどのように関与しているかについては一定の見解が得られていない。本研究では、ヒトARPKDと同じ遺伝子変異を持つPCKラット (polycystic kidney rat) を用い、高血圧および肝線維症におけるRASの関与について検討した。PCKラットでは、嚢胞病変の悪化とともに高血圧が進行したが、全身性RASの亢進はなく、腎組織内RASのみの亢進を認めた。肝線維症は月齢とともに進行し、肝組織内RASとTGF-βの発現亢進が認められた。本研究では、ARPKDにおける高血圧および肝線維症の進行に組織内RASの機能亢進が関与しており、RAS阻害薬は本疾患における臓器障害の進行を抑制する可能性を示した。

審査では、腎におけるangiotensinIIの局在について質問され、尿細管上皮への取り込み、tubular lumenでの産生増加による尿細管上皮での発現、上皮間葉転換による尿細管上皮由来線維芽細胞での発現などが推定されるが、明確な局在を決定できなかったと回答された。抗angiotensinII抗体の特異性について質問され、既報と同様の局在が確認されたことから特異的と判断したと回答された。腎組織内でのRASに関わる分子の局在について質問され、angiotensinII増加により尿細管上皮内でレニン分泌が高まること、細胞内cAMPの上昇がレニンやangiotensin converting enzyme (ACE) の分泌刺激となることから、これらの尿細管上皮での発現亢進も考えられると回答された。しかし、解析には全腎を用いたことや適当な抗体が入手できなかったことから、本課題は今後検討すべき課題であると回答された。RAS阻害薬による降圧効果のみでは組織内RASと高血圧の関連を証明できず、他の降圧薬の作用も検討すべきではないかと指摘された。これに対しては、全身性RASの亢進がないにも関わらずRAS阻害薬が有効であったことから、組織内RASが高血圧の発症に関与したと推測したが、他の機序による降圧薬の効果も検討すべきであったと回答された。腎組織内RASと嚢胞形成の関連につき質問され、PCKラットにACE阻害薬を長期投与すると増殖シグナル抑制を介し嚢胞形成が抑制されるとの報告があり、本研究の結果と合わせると組織内RASが嚢胞形成にも関与していると考えたと回答された。最後に、本疾患に対するRAS阻害薬の臨床的有効性に関して質問され、腎嚢胞形成や肝線維化の進行抑制に有効ならば、生命予後の改善が期待されると回答された。

以上、腎組織内RASについて更に具体的、詳細な検討が課題として残るが、ARPKDの腎臓と肝臓において組織内RASが亢進していることを明らかにした点で有意義な研究であると評価された。