

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	平 野 佑 樹
主 論 文 題 名				
(Pro) renin receptor blocker improves survival of rats with sepsis ((プロ) レニン受容体ブロッカーは敗血症ラットの予後を改善した)				
(内容の要旨)				
<p>レニンアンジオテンシン系は血圧や水・電解質の恒常性維持における中心的役割を果たしていることが古くから知られているが、近年高血圧や糖尿病における臓器障害、さらには敗血症との関与が明らかとなり、レニンアンジオテンシン系抑制薬がその治療薬として注目されている。2002年に発見された(プロ)レニン受容体は、従来不活性と考えられていたプロレニンと結合し、レニン活性を発揮することが判明し、新たな治療のターゲットとして注目されている。すでに糖尿病や高血圧においては(プロ)レニン受容体ブロッカー((Pro)rennin Receptor Blocker: PRRB)の有用性が報告されているが、敗血症などの急性疾患における報告は皆無である。そこで今回われわれは、ラット敗血症モデルを用いたPRRBの投与実験を施行し、その有用性を検討した。</p> <p>Sprague-Dawley Rat (7週齢, 雄)を用いて、浸透圧ミニポンプにてPRRBもしくはControl peptideを2週間持続皮下注とした。ミニポンプを埋没後1週間で、盲腸結紮穿孔; Cecal Ligation and Puncture; CLPを施行し、その後1週間の生存分析を行った。また同じモデルを用いて、経時的(CLP直前, 3時間後, 6時間後の3時点)に血清サイトカインおよびHMGB1を測定し、CLP 6時間後の盲腸を採取して病理組織学的検討を行った。</p> <p>PRRB群はControl群と比較して、CLP後1週間の生存率を有意に改善し(PRRB群 versus Control群, 74% versus 42%, $P=0.023$)、CLP 6時間後の血清サイトカイン($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$)とHMGB-1の上昇を有意に抑制した。病理組織学的検討ではPRRB群、Control群ともに盲腸の漿膜面に泡沫細胞および(マクロファージ様の)炎症細胞の浸潤を認めた。Control群では泡沫細胞で活性化プロレニンが高発現しており、炎症細胞でHMGB1が高発現していた。一方でPRRB群では、泡沫細胞の活性化プロレニン陽性率、炎症細胞のHMGB1陽性率が有意に抑制された。泡沫細胞数は2群間で有意差は認めなかった。</p> <p>PRRBは敗血症による過剰な全身性炎症反応を抑制し、生存率を有意に改善した。局所の泡沫細胞でのプロレニン活性化から始まるレニンアンジオテンシン系の亢進が、敗血症の病態形成に関与していることが推測され、PRRBの敗血症治療薬としての新しい可能性が示唆された。</p>				