

審査の結果の要旨

氏名 河原崎 宏雄

本研究では、先天性ならびに後天性の食塩感受性ラットを用いて、幼若期における腎の食塩過剰状態での血圧の食塩感受性亢進に基づく可能性を検討した。血漿アルドステロン高値が将来的な高血圧発症につながるという観察研究があることから、特にミネラルコルチコイド受容体(MR)の役割に注目した。この研究で下記の結果を得た

1. 先天性(DahlSS)ならびに後天性(片腎摘 Sprague-Dawley;SD)の食塩感受性ラットでは、幼若期からの食塩過剰摂取が成人期からの食塩過剰摂取に比べて、より顕著な血圧上昇、腎障害を生じた。
2. Dahl SS ラットでは、食塩過剰摂取状態での幼若期の一過性の MR 阻害薬が、成人になってからの血圧上昇、腎障害を抑制したこと、また、血管拡張薬ヒドララジンではそのような作用を認めなかったことから、幼若期での MR 阻害は血圧とは独立した腎保護作用を持つことが示された。MR 阻害薬による腎保護作用の機序としては炎症(腎臓内 PAI1、TGF β)・酸化ストレス(尿中8OHdG)抑制が示唆された。
3. 片腎摘 SD ラットでは、幼若期からの MR 阻害薬が血圧上昇と腎障害を抑制した。その機序として、炎症・酸化ストレスの抑制、レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系(RAAS)の vicious cycle の制御が示唆された。実際、抗酸化薬テンポールの投与で同様の血圧上昇、腎障害抑制効果を得た。また、テンポール投与でも RAAS が制御されたことから、酸化ストレスと RAAS の vicious cycle の形成も示めされた。同じくアンギオテンシン阻害薬オルメサルタンでも同様の腎保護効果を得たが、アルドステロンの追加によって腎保護効果が消失したことから、幼若期片腎摘 SD ラットの食塩過剰摂取状態での腎障害は主に MR を介したものであることが示唆された。
4. いずれのモデルにおいても幼若期ラットでは、成人期に比べて血清アルドステロン値が高値を示した。幼若期での MR 阻害薬の効果は一部には食塩過剰状態での相対的アルドステロン高値が関与していることが考えられた。実際、高食塩摂取の幼若期片腎摘 SD ラットではアルドステロン合成阻害薬 FAD286が尿蛋白を抑制することが示された。
5. Preliminary な結果ではあるが、幼若期片腎摘 SD ラットでは高食塩負荷による腎臓内での Rac1 活性の亢進を示唆する結果が得られた。実際、Rac1 阻害薬 NSC23766 の投与は蛋白尿の抑制を認めた。

以上、本論文ではあまり報告されたことが無い、幼若期における、成人期とは異なった食塩感受性血圧上昇および腎障害の機序を明らかにし、MR 活性の中心的役割を明らかにした。また、MR と炎症・酸化ストレス、RAAS の positive feedback 的クロストークも示唆され、最近報告された Rac1 と MR の関与についても一部示唆された。幼若期での食塩過剰摂取の危険性に注目した本研究は、高血圧の予防という観点から貢献する内容のものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。