

審査の結果の要旨

[課程—2]

氏名 河原崎和歌子

本研究では慢性腎臓病の発症に深く関与していると考えられているレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)及びミネラルコルチコイド受容体(MR)に注目し、特に食塩感受性腎障害の発症機序において、**Rac1-MR**系の役割を解明すべく、遺伝子改変によりレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)を亢進させたツクバ高血圧マウス(THM)に食塩負荷を行い、腎障害を惹起する系を用いて、下記の結果を得た。

1. RAA系亢進モデルであるTHMにおいては、野生型のC57に比し、食塩過剰摂取により高血圧、著明な腎障害が惹起され、MRの活性化が示唆されたが、厳格な減塩状態では若干の腎組織障害を認めることを除いては、C57と同程度まで抑制されており、**Rac1**や**MR**の活性化も認めなかった。

2. THMでは、食塩負荷により著明な腎障害やMRの活性化を認めた一方で、血漿アルドステロン濃度は低下しており、アルドステロン非依存性機序が腎障害の病態に関与している可能性が示唆された。この時、腎臓では**Rac1**が活性化すると同時に、**MR**が活性化し、腎障害発症に関わることが示唆された。

3. THMにおいては食塩の存在が**Rac1**の活性化に必要であることを新規に示し、食塩負荷が、**Rac1**活性化を介してアルドステロン非依存性に**MR**活性化を生じ、腎障害発症に関わる可能性が示唆された。

4. THMに食塩を負荷することにより生じた腎障害やMR活性亢進は、MR拮抗薬や**Rac**阻害薬の投与により有意に抑制されたことより、腎組織における**Rac1**活性化や**MR**活性化が腎障害に実際に関わっていることが示唆された。

5. 本モデルのTHM食塩負荷群における腎障害はMR拮抗薬や**Rac**阻害薬では完全に抑制できないことより、THMへの食塩負荷による**Rac1-MR**系の活性化以外に、**AngII**、食塩、高血圧による直接的な腎障害惹起の可能性がある。

以上、本論文は、RAASが亢進したTHMの食塩感受性腎障害発症機序に、リガンド非依存性の**Rac1**-ミネラルコルチコイド受容体(MR)系の活性化が関わり、**Rac1**制御が食塩感受性腎障害の治療に有効であることを示した。**Rac1**の活性化因子としての食塩の同定は新しい知見であり、本研究が、慢性腎臓病の新たな治療戦略として**Rac**阻害薬の臨床応用を実現する上で有用と思われ、学位の授与に値するものと考えられる。