

学位論文の内容の要旨

専攻	分子情報制御医学	部門	分子神経機能学
学籍番号	13D735	氏名	北村裕亮
論文題目	Guanylyl Cyclase A in Both Renal Proximal Tubular and Vascular Endothelial Cells Protects the Kidney against Acute Injury in Rodent Experimental Endotoxemia Models.		
<p>(論文要旨)</p> <p>背景： 心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) は、急性腎障害 (AKI) で発生する乏尿の治療に使用されるが、その作用機序の詳細は不明であった。ANPの受容体であるguanylate cyclase-A (GCA) は、腎臓内において近位尿細管や血管内皮細胞に発現している。本研究では、ANPはこれらの受容体を介して敗血症性AKIを改善すると仮定した。</p> <p>方法： SDラットと近位尿細管および血管内皮細胞のGCAに対するコンディショナルKOマウス (それぞれ pGCAKO、ecGCAKO) を使用した。Lipopolysaccharide (LPS) でAKIを誘導し、尿量の変化と組織レベルでの腎機能の変化を生体イメージングで検討した。 実験1：SDラットにLPSを腹腔内投与した。LPS投与2時間後から、輸液蘇生のみもしくは輸液蘇生+ANP投与した。LPS投与4時間後までの尿量の変化、血圧の変化を観察した。 実験2：SDラットを使って実験1と同様にLPS、輸液蘇生、ANP投与し、4時間後の尿細管内尿流速の変化を2光子顕微鏡で測定した。我々の開発した手法により、糸球体ろ過速度 (GFR) と尿細管内尿流速を測定した。 実験3：近位尿細管特異的GCAコンディショナルノックアウトマウス (pGCAKO) とその対照マウスにLPSを投与し、5時間後から輸液蘇生もしくは輸液蘇生+ANP投与し、1時間後 (LPS投与6時間後) に尿細管内尿流速の測定を行った。 実験4：血管内皮特異的GCAコンディショナルKOマウス (ecGCAKO) を使用し、実験3と同様の実験を行った。</p> <p>結果： 実験1：LPS誘導性AKIモデルで輸液蘇生のみと比べ、ANP追加投与群において尿量は効果的に増加した (LPSのみ $0.6 \pm 0.3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$、輸液蘇生のみ $4.6 \pm 2.0 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$、輸液蘇生+ANP $9.0 \pm 4.8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)。LPS投与により血圧低下はあるものの、ANP、輸液蘇生は血圧低下に影響しなかった。 実験2：LPSは投与4時間後の尿細管内尿流速を顕著に減少させた。輸液蘇生のみでは、近位</p>			

尿細管内尿流速が改善されるネフロン（輸液反応性ネフロン）と、全く変化が見られないネフロン（輸液抵抗性ネフロン）の2種類が同一腎臓内に混在する像が確認された。輸液蘇生+ANP群では、輸液抵抗性ネフロンの数が著明に減少した。LPS投与後4時間でGFR、近位尿細管内尿流速が低下した。輸液蘇生によりGFRは改善するものの、尿細管内尿流速は変化しなかった。輸液蘇生にANPを追加するとGFR改善に加え、尿細管内尿流速も改善させた。

実験3, 4: それぞれの対照マウスで、輸液蘇生のみではラットと同様に輸液抵抗性ネフロンと輸液反応性ネフロンが混在した像が発生し、ANP投与で輸液抵抗性ネフロンが減少した。一方で、pGCAマウスとecGCAKOマウスに、ANP投与しても輸液抵抗性ネフロンが減少しなかった。GFRと尿細管流速を推定すると、pGCA KOではANPによる尿細管内流速改善効果が消失した。一方、ecGCA KOマウスでは、LPSによる顕著なGFRの低下が確認でき、この変化にANPは無効であった。

以上の結果より、LPS誘導性乏尿の初期において、ANPは近位尿細管細胞と内皮細胞の両方におけるGCAを介して尿流速の改善効果を示すことが明らかとなった。近位尿細管でANPは近位尿細管の尿流速改善効果を示し、血管内皮GCA受容体はGFRの保持に重要である。

掲 載 誌 名	Anesthesiology		
(公表予定) 掲 載 年 月	2018 年 3 月 掲載受理	出版社 (等) 名	LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS
Peer Review	④ 無		

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。