

学位論文審査の結果の要旨

平成 30 年 5 月 28 日

審査委員	主査	南野 哲男 (印)		
	副主査	黒田 泰弘 (印)		
	副主査	村尾 孝児 (印)		
願出者	専攻	分子情報制御医学	部門	分子神経機能学
	学籍番号	130735	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.			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)			
<p>[要旨]</p> <p>心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) は急性腎障害 (AKI) の発症予防と治療に使用されるが、その作用機序は不明である。ANP の受容体である guanylate-cyclase-A (GCA) は、腎内において近位尿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通じて、敗血症性 AKI を改善すると仮定した。</p> <p>(方法)</p> <p>SDラットと近位尿管特異的 GCA コンディショナルノックアウト (pGCA KO) を使用して、Lipopolysaccharide (LPS) による AKI を誘導し、尿量と尿中尿素窒素 (BUN) の腎機能の指標として評価した。</p> <p>① SDラットに LPS を腹腔内投与した。LPS 投与後 3 時間後、輸液量と ANP 投与後 4 時間後の尿量と BUN を測定した。</p> <p>② SDラットを用いて ①と同様に LPS、輸液量、ANP 投与後 4 時間後の尿管管内尿流速と尿素窒素濃度を測定した。従来の肉浸法により、糸球体濾過率 (GFR) と尿管管内尿流速を測定した。</p> <p>③ 近位尿管特異的 GCA コンディショナルノックアウト (pGCA KO) と対照ラットに LPS を投与し、5 時間後から輸液量と ANP を、また輸液量と尿素窒素濃度 (時間) の尿管管内尿流速を測定した。</p>				

④ 血管内皮特異的 GCA エンゲージメント KO 2マウス (ecGCA KO) を使用し、③と同様の実験を行った。
(結果)

- ① LPS 誘導性 AKI 2マウスに輸液量を計りながら、ANP 投与による尿量は効果的に増加した。LPS 1mg/kg 投与後 6時間の ANP 輸液量に有意な影響はなかった。
 - ② LPS 投与後の尿流速を顕微鏡下で観察し、輸液量を計りながら近位尿管尿流速を改善したネフロン(輸液反応性ネフロン)と改善しないネフロン(輸液非反応性ネフロン)の2種類が同一混在する状態を確認した。ANP 投与による輸液反応性ネフロンは著しく減少した。LPS 投与による GFR 低下、尿流速低下は、輸液量による GFR 改善効果の消失、近位尿管尿流速の低下によるものであった。ANP は GFR、尿管尿流速を改善した。
 - ③④ 両方とも KO 2マウスは ANP の改善効果が消失した。近位尿管セグメント解析より、ecGCA KO 2マウスは近位尿管尿流速低下、ecGCA KO 2マウスは GFR 低下を認めた。
- 以上の結果より、LPS 誘導性の急性腎初期において、ANP は近位尿管と血管内皮細胞の GCA 受容体作用し、急性改善効果を示す。ことを示した。

以上のプレリミナリオンを行い、以下の2つの質疑応答を行った。

- ANP の投与量は、敗血症に起因して投与するに起因する血圧低下(70-80mmHg)を回復し、生理学的範囲の量に低下しており、血圧に起因する量の影響は少ないと見られる。
- 敗血症以外の AKI についても ANP の効果は期待できるか？
 (マウスは異なる) の効果は異なると思われる。敗血症の AKI 7日間の効果は異なるように報告がある。

4月18日、17の質疑応答を行った議論を行った。

掲載誌名	Anesthesiology		第 巻, 第 号
(公表予定) 掲載年月	2018年 3月 掲載受理	出版社(等)名	LIPPINCOTT WILLIAMS

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。 *WILKINS