

論文内容要旨

しめい 氏名	かんの まこと 菅野 真理
学位論文題名	高血圧性 Dahl 食塩感受性ラットにおける片側腎虚血再灌流による遠隔臓器障害 およびロスバスタチンによるその保護効果についての検討
<p>【背景】近年、腎虚血再灌流 (I/R) は炎症や酸化ストレスを惹起し、I/R を受けた腎以外の遠隔臓器に対しても障害を及ぼすことが報告されているが、個々の研究の病理学的背景は一致しておらず、血圧を含め遠隔臓器障害が惹起される条件は不明である。一方、スタチンは LDL コレステロール降下作用とは別に抗炎症作用、抗酸化能を有することが明らかにされており、I/R 後の虚血腎に対しても保護的に作用するが、遠隔臓器障害に対する効果は不明である。本研究では、I/R 後の遠隔臓器障害と血圧の関連について、および遠隔臓器障害とスタチンの保護効果について検討した。</p> <p>【方法】第 1 相研究では 10 週齢の Dahl 食塩感受性ラット 20 匹を 0.3% 低食塩含有餌で 6 週飼育し、I/R の 2 週間よりロスバスタチン (RO) 10 mg/kg/day を水に溶解して飲水させた。I/R は吸入麻酔下に左腎門部を 45 分間結紮、その後解放し、7 日後に全血採血、両腎・心摘出を行った。第 2 相研究では 6 週齢の同ラット 44 匹を 8% 高食塩含有餌で 6 週飼育し、第 1 相試験と同様に RO 投与、I/R を行い、3 日後に全血採血、両腎・心摘出を行った。コントロールとして sham 手術群を準備し、sham±RO 群、I/R±RO 群の 4 群間で比較検討した。</p> <p>【結果】第 1 相、第 2 相研究共に各群間で血圧の差はみられなかった。第 1 相研究では高血圧は惹起されず、I/R 後の対側腎および心臓における組織学的変化、血清学的変化は明らかでなかった。第 2 相研究では収縮期血圧 190~205 mmHg の高血圧が惹起され、I/R 群では対側腎における糸球体硬化指数、尿細管腔開大度、ED-1 陽性細胞数が sham 手術群と比べ有意に増加していた。また、I/R 群では患側腎に加え対側腎においてもスーパーオキシドディスムターゼ (SOD) の発現が低下しており、血清マロンジアルデヒド (MDA) が高値であった。RO 投与により高血圧の改善はみられなかったが、I/R 群での対側腎における上記組織学的変化、血清学的変化はいずれも有意に抑制された。</p> <p>【考察】片腎 I/R 後の対側腎における遠隔臓器障害は、正常血圧のラットでは惹起されなかったが、高血圧性ラットでは組織学的変化、SOD 発現低下、血清 MDA 濃度上昇を伴い惹起された。遠隔臓器障害の形成には、個々の臓器における、高血圧等によって誘導された抗酸化能の低下が関与していることが推察された。また、RO は対側腎における上記変化を有意に抑制したことから、I/R 後の虚血腎を保護し遠隔部位への障害波及を軽減する間接的效果に加え、遠隔臓器において SOD をアップレギュレートすることで酸化ストレスを軽減し、直接的に遠隔臓器を保護する可能性が示唆された。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成 26 年 12 月 25 日

大学院医学研究科様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

審査結果要旨

氏名 菅野真理

学位論文題名 Distant organ injury following unilateral renal ischemia-reperfusion in hypertensive Dahl salt-sensitive rats and the ameliorating effect of rosuvastatin pretreatment.

(高血圧性 Dahl 食塩感受性ラットにおける片側腎虚血再灌流による遠隔臓器障害およびロスバスタチンによるその保護効果についての検討)

急性腎障害の病態の一つとして、腎虚血再灌流に伴う臓器障害が想定されている。本研究では、モデル動物を用いて腎虚血再灌流後の遠隔臓器障害における高血圧の影響とスタチン製剤（ロスバスタチン）の効果を検討したものである。

菅野氏は Dahl 食塩感受性ラットを用いて、高血圧非誘導群（0.3%食塩含有餌）と高血圧誘導群（8%食塩含有餌）において虚血再灌流を片腎で起こし、対側腎および心臓における組織学的変化、血清学的変化について検討した。心臓への影響は認めらなかったものの、高血圧群においては対側腎における糸球体硬化指数、尿細管腔開大度、ED-1 陽性細胞数が sham 群に比し有意に増加し、SOD の発現低下と酸化ストレスマーカーである血清マロンジアルデヒド（MDA）が高値であることを明らかとした。さらに、ロスバスタチン投与により、これら組織学的変化と血清学的変化が抑制されることを見出した。以上のことから、腎の虚血再灌流障害においては発症に高血圧の存在が重要性であること、ロスバスタチンは虚血腎での保護作用と対側腎での SOD の増加ならびに酸化ストレス軽減作用を有することを示した内容であり、臨床的に急性腎障害の機序を解明する上で価値ある研究と判断され、学位に値する。

論文審査委員 主査 大平弘正
副査 中里和彦
副査 坂本多穂