

論 文 内 容 要 旨

題目 (Pro)renin and (pro)renin receptor expression during kidney development in neonates
(腎発生におけるプロレニン、プロレニン受容体の役割検討)

著者 Tomomasa Terada, Maki Urushihara, Takahiko Saijo, Ryuji Nakagawa, Shoji Kagami

平成 29 年発行 European Journal of Pediatrics に掲載予定

内容要旨

Renin-Angiotensin System(RAS)は血圧や電解質の調節を行う循環RASだけでなく、局所的に作用する組織RASがあり、近年組織RASに注目が集まっている。特に腎組織では、腎障害要因と腎発生に深く関与している。2002年に(Pro)renin receptor;(P)RRが発見されたことにより、(P)RRとProreninによる組織RASの機能が注目されている。(P)RRは腎臓をはじめとして心臓や脳など様々な部位に存在している。Proreninは全身に存在する(P)RRに結合することにより活性化Proreninとなり、組織中のAngiotensinogenをAngiotensin Iへ変換し、組織RASを賦活化する。また、(P)RRはProreninの結合により組織中(P)RRからAngiotensin IIを介さない細胞内伝達シグナルを起こす経路も存在する。さらに細胞内のゴルジ体で切断された(P)RRのATP6apはV-ATPaseと結合し細胞小器官内を酸性に保つ機能も有している。これらの組織RASやV-ATPase結合能は腎臓の発生に深く関わっていることが動物実験で確認されている。しかしヒトの発生におけるProreninと(P)RRの報告は少ない。申請者は新生児における臍帯血、血液においてProrenin、(P)RRに関しての測定を行い在胎週数との関連性を検討した。また新生児と小児の腎組織における(P)RR発現量の比較を行った。

血漿Prorenin濃度と血漿(P)RR濃度の測定は、2013年4月から2014年3月の間に徳島大学病院にて出生した早産児57例、成熟児67例の臍帯血と日齢4、日齢28の血漿をELISA法にて測定した。検体の採取に際しては徳島大学臨床研究倫理審査委員会において承認されたインフォームドコンセントを新生児の両親から書面で得た。新生児の腎組織は、新生児の剖検症例によって得られた腎組織を用い、小児期の腎組織は正常な糸球体形態かつ蛍光免疫染色法で陰性であった軽度の糸球体異常の症例の腎組織を用いて特異抗体を用いた酵素抗体法

様式(8)

で観察した。

臍帯血、日齢 4 と日齢 10 の血漿 Prorenin 濃度、血漿 (P)RR 濃度を一見配置分散分析を用いて比較検討したところ、臍帯血の血漿 Prorenin 濃度、血漿 (P)RR 濃度、日齢 4 の血漿 Prorenin は早産児が成熟児より有意に高値であったのに対し、日齢 4 の血漿 (P)RR 濃度、日齢 28 の血漿 Prorenin 濃度、血漿 (P)RR 濃度は二群間に有意差を認めなかった。臍帯血、日齢 4 の血漿 Prorenin 濃度と血漿 (P)RR 濃度は在胎週数と負の相関を認めたが、日齢 28 では共に相関を認めなかった。多変量解析において、臍帯血の血漿 Prorenin 濃度と血漿 (P)RR 濃度と有意に関連していたのは在胎週数であった。腎組織の (P)RR 発現量は小児に比して新生児が有意に多く、新生児では (P)RR の発現量は在胎週数に負の相関を認めた。

血漿 Prorenin 濃度、血漿 (P)RR 濃度は共に在胎週数と負の相関を認めたことから、臓器の発生において、Prorenin、(P)RR が関与している可能性がある。また、腎組織において (P)RR の発現量が在胎週数と負の相関を認めることにより、腎内 (P)RR 発現が腎臓の成熟に関与している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1317 号	氏名	寺田 知正
審査委員	主査 苛原 稔 副査 土井 俊夫 副査 玉置 俊晃		

題目 (Pro)renin and (pro)renin receptor expression during kidney development in neonates
(腎発生におけるプロレニン、プロレニン受容体の役割検討)

著者 Tomomasa Terada, Maki Urushihara, Takahiko Saijo, Ryuji Nakagawa, Shoji Kagami
平成 29 年発行 European Journal of Pediatrics に掲載予定
(主任教授 香美祥二)

要旨 Renin-Angiotensin System(RAS)には局所的に作用する組織 RAS がある。2002 年に (pro)renin receptor; (P)RR が発見され、(P)RR と prorenin による組織 RAS の機能が注目されている。prorenin は (P)RR に結合して活性化 prorenin となり、組織中の angiotensinogen を angiotensin I へ変換し、組織 RAS を賦活化する。また、(P)RR は prorenin の結合により angiotensin II を介さない細胞内伝達シグナルを起こす経路も存在する。さらに細胞内で切断された (P)RR は V-ATPase と結合し細胞小器官内を酸性に保つ機能も有している。これらの組織 RAS や V-ATPase 結合能は腎臓の発生に関わっていることが動物実験で確認されているが、ヒトの発生における prorenin と (P)RR の報告は少ない。

そこで本研究では新生児における臍帯血、血液において prorenin、(P)RR に関しての測定を行い在胎週数との関連性を検討した。また新生児と小児の腎組織における (P)RR 発現量の比較

を行った。

血漿 prorenin 濃度と血漿 (P)RR 濃度の測定は、2013 年 4 月から 2014 年 3 月の間に徳島大学病院にて出生した早産児 57 例、成熟児 67 例の臍帯血と日齢 4、日齢 28 の血漿を ELISA 法にて測定した。新生児、小児の腎組織は特異抗体を用いた酵素抗体法で観察した。prorenin 濃度、(P)RR 濃度、(P)RR 発現量を一元配置分散分析と多変量解析を用いて比較検討し以下の結果が得られた。

- 1) 臍帯血の血漿 prorenin 濃度、血漿 (P)RR 濃度、日齢 4 の血漿 prorenin 濃度は早産児が成熟児より有意に高値であったのに対し、日齢 4 の血漿 (P)RR 濃度、日齢 28 の血漿 prorenin 濃度、血漿 (P)RR 濃度は有意差を認めなかった。
- 2) 一元配置分散分析では臍帯血、日齢 4 の血漿 prorenin 濃度と血漿 (P)RR 濃度は在胎週数と負の相関を認めた。
- 3) 多変量解析を行うと臍帯血の血漿 prorenin 濃度、血漿 (P)RR 濃度と有意に関連していたのは在胎週数であった。
- 4) 腎組織の (P)RR 発現量は小児に比して新生児が有意に多く、新生児では (P)RR の発現量は在胎週数に負の相関を認めた。

臍帯血の血漿 prorenin 濃度、血漿 (P)RR 濃度は共に在胎週数と負の相関を認めたことから、臓器の発生において、prorenin、(P)RR が関与している可能性がある。また、腎組織において (P)RR の発現量が在胎週数と負の相関を認めることにより、腎内 (P)RR 発現が腎臓の成熟に関与している可能性が示唆された。

本研究の成果は腎臓の臓器形成の機序解明に寄与し、学位授与に値すると判定した。