

論 文 内 容 要 旨

題目 Enhanced angiotensinogen expression in neonates during kidney development
(腎臓の発達過程である新生児においてアンジオテンシノーゲンの発現は増強している)

著者 Miki Shono, Maki Urushihara, Kenichi Suga, Noriko Watanabe, Takahiko Saijo, Ryuji Nakagawa, Shoji Kagami
平成 31 年 4 月 23 日発行
Clinical and Experimental Nephrology 第 23 巻第 4 号
537 ページから 543 ページに発表済

内容要旨

Renin-Angiotensin System (RAS) は全身の血圧および水分・電解質の調節を行う重要な制御機構であり、この RAS に関与する生理活性物質であるアンジオテンシン II は、腎臓では臓器内におけるアンジオテンシノーゲンより生成される。アンジオテンシノーゲンは RAS における酵素であるレニンに対して唯一知られている基質であり、アンジオテンシノーゲンの腎臓での発現量が腎内 RAS の活性化の指標となることが証明され、成人の高血圧、慢性腎疾患、糖尿病、急性腎障害などの患者において尿中アンジオテンシノーゲンの排泄量の増加が報告されている。また最近の研究では腎内 RAS が腎臓の成熟に関与していることが証明されている。新生児の尿中、血漿アンジオテンシノーゲンを測定し在胎週数との関連性について検討した報告では、尿中アンジオテンシノーゲン/クレアチニン比は早産児において有意に高値であり、腎内 RAS の活性化が腎臓形成に関与している可能性が示唆された。そこで、申請者は新生児 54 人を対象として出生時と 1 歳時の血漿、尿中アンジオテンシノーゲンを測定し、在胎週数、eGFR との関連性について検討した。また新生児と小児の腎組織におけるアンジオテンシノーゲンの発現量の比較を行った。

2013 年 4 月から 2017 年 3 月の間に徳島大学病院で出生した早産児を含む 54 人の新生児を対象として出生後と 1 歳時に採血、採尿を行い、血漿、尿中アンジオテンシノーゲンを ELISA 法で測定した。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

様式 (8)

性であった軽度の糸球体異常の症例の腎組織を用いて観察した。血漿アンジオテンシノーゲンは生後1年間で変化はなかったが、尿中アンジオテンシノーゲン/クレアチニン比は1歳時で著明に低下していた。出生時の尿中アンジオテンシノーゲン/クレアチニン比は在胎週数と負の相関を認めたが、1歳時では相関は認めなかった。一方、血漿アンジオテンシノーゲンは、出生時も1歳時も在胎週数と相関は認めなかった。また出生時、1歳時の尿中アンジオテンシノーゲン/クレアチニン比はともに、1歳時のeGFRと負の相関を認めたが、血漿アンジオテンシノーゲンでは相関は認めなかった。多変量解析の結果でも、1歳時のeGFRは出生時と1歳時の尿中アンジオテンシノーゲン/クレアチニン比に強く関連していることがわかった。腎組織のアンジオテンシノーゲンの発現量は小児と比較して、新生児が有意に多く、新生児の腎組織におけるアンジオテンシノーゲンの発現量は在胎週数と負の相関を認めた。

以上の結果から、早産児における尿中アンジオテンシノーゲン排泄量の増加が腎内RASの活性化を反映し、胎生期から新生児期には腎内RASの活性化が腎の成熟を促している可能性が考えられた。また新生児期の尿中アンジオテンシノーゲン排泄量が将来的な腎機能障害を予測する重要な指標となると考えられた。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1428 号	氏名	庄野 実希
審査委員	主査	金山 博臣	
	副査	勢井 宏義	
	副査	常山 幸一	

題目 Enhanced angiotensinogen expression in neonates during kidney development
(腎臓の発達過程である新生児においてアンジオテンシノーゲンの発現は増強している)

著者 Miki Shono, Maki Urushihara, Kenichi Suga, Noriko Watanabe, Takahiko Saijo, Ryuji Nakagawa, Shoji Kagami
平成31年4月23日発行
Clinical and Experimental Nephrology 第23巻第4号
537ページから543ページに発表済
(主任教授 香美祥二)

要旨 Renin-Angiotensin System(RAS)は全身の血圧および水分・電解質の調節を行う古典的RASと組織特異的な局所RASに分けられ、近年、臓器保護作用という点から局所RASが注目されている。中でも、腎臓は臓器内にRASの構成因子をすべて有しており、尿中に排泄されたアンジオテンシノーゲンが腎内RASの活性化の指標となることが証明されている。また最近の研究では、腎内RASが腎臓の成熟に関与していることが報告されているが、詳細は不明な点が多い。

そこで申請者は、出生時と1歳時の血漿、尿中アンジオテンシノーゲンを測定し、在胎週数、eGFRとの関連性について検討した。また新生児と小児の腎組織におけるアンジオテンシノーゲンの発現量の比較を行った。2013年4月から2017年3月の間に徳島大

学病院で出生した早産児を含む新生児 54 人を対象とした。血漿、尿中アンジオテンシノーゲンは ELISA 法で測定した。また、新生児の腎組織は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検討し、以下の結果を得た。

1) 血漿アンジオテンシノーゲンは生後 1 年間で変化は認めなかった。尿中アンジオテンシノーゲン/クレアチニン比は 1 歳時で著明に低下していた。また出生時の尿中アンジオテンシノーゲン/クレアチニン比は在胎週数と負の相関を認めたが、1 歳時では相関は認めなかった。

2) 出生時、1 歳時の尿中アンジオテンシノーゲン/クレアチニン比はともに、1 歳時の eGFR と負の相関を認めたが、血漿アンジオテンシノーゲンでは相関は認めなかった。

3) 腎組織のアンジオテンシノーゲンの発現量は小児と比較して、新生児が有意に多く、新生児の腎組織における発現量は在胎週数と負の相関を認めた。

以上の結果より、早産児における尿中アンジオテンシノーゲン排泄量の増加は腎内 RAS の活性化を反映しており、胎生期から新生児期には腎内 RAS の活性化が腎の成熟を促している可能性が考えられた。また新生児～乳児期の尿中アンジオテンシノーゲン排泄量が将来的な腎機能障害を予測する重要な指標となると考えられた。

本研究の成果は、小児腎臓学において、腎臓アンジオテンシノーゲンの腎臓形成や腎障害発症における役割を理解する上で新しい知見を示すものであり、学位授与に値すると判定した。