

慢性腎臓病で塩分がプロレニンの受容体蛋白を介する腎組織 RAS 活性化に及ぼす影響

山本 龍夫

浜松大学健康プロデュース学部健康栄養学科

概要 1. 研究目的 レニン・アンジオテンシン系 (renin-angiotensin system; RAS) には体液量と血圧の維持に関与する循環 RAS と、組織局所で RAS 関連因子が発現する組織 RAS があり、腎組織 RAS 活性化は腎線維化に関与する。しかし、循環 RAS を抑制する塩分負荷に腎保護効果はなく、むしろ腎線維化を進行させるが、その機序は解明されていない。本研究は、高塩分摂取が腎組織の受容体随伴プロレニン系に与える影響と腎線維化への関与を慢性抗胸腺細胞血清 (anti-thymocyte serum; ATS) 腎炎ラットを用いて検討した。

2. 研究方法 片腎摘後に ATS の 2 回静注で作成した慢性 ATS 腎炎ラットを 0.5% 食塩水飲水の高塩分摂取群と水道水飲水の正常塩分摂取群に分け、それらに加えてオルメサルタン 10 mg/kg/日あるいはヒドララジン 5 mg/kg/日を投与した高塩分摂取慢性 ATS 腎炎群、シャム手術後に水道水飲水のコントロール群において、初回 ATS 静注から 14 と 21 日目に血圧測定、21 日目に一日尿蛋白量を蓄尿定量後、断頭屠殺して採血、腎を摘出し、腎組織病変、血漿クレアチニン、血漿レニン活性 (RIA)、血漿と腎組織抽出液のアンジオテンシン II (AngII) の定量 (ELISA)、腎組織のプロレニン、レニン、(プロ)レニン受容体 ((pro)renin receptor; PRR)、AT1 受容体の蛋白量 (ウエスタンブロット; WB)、発現部位 (免疫組織染色; IHC)、mRNA 発現 (QRT-PCR)、腎組織の膜分画と細胞質分画における PRR の定量 (WB)、連続腎切片の PRR、aquaporin 2、calbindin-D-28k の IHC による PRR 発現尿細管の同定を行った。

3. 研究結果 高塩分摂取の慢性 ATS 腎炎では、血漿レニン活性、血漿 AngII が低下し、傍糸球体細胞の総レニン (レニンとプロレニン) が減少したが、腎線維化が進行し、集合管、結合尿細管にプロレニン、レニンの蛋白と非酵素的活性化プロレニンが増加し、腎皮質の AngII 量が上昇していた。一方、腎皮質のレニン mRNA 発現や AT1 受容体、PRR の蛋白と mRNA 量は、高塩分摂取の慢性 ATS 腎炎群、正常塩分摂取の慢性 ATS 腎炎群、コントロール群間で有意差はなかったが、PRR の集合管細胞内の分布が、コントロール群では細胞質内に塊～顆粒状にみられるのに対し、高塩分摂取の慢性 ATS 腎炎では尿腔側細胞膜に移動しており、同部に非酵素的活性化プロレニンが認められた。オルメサルタンは、腎皮質のプロレニン、非酵素的活性化プロレニン、PRR の尿腔側細胞膜への移動、AngII を減少し、腎線維化を抑制したが、ヒドララジンでは変化はみられなかった。

4. 考察 高塩分摂取による慢性 ATS 腎炎の腎線維化の進行は、レニン遺伝子の発現増加や PRR、AT1 受容体量の増加ではなく、集合管細胞において AngII 依存性に PRR が細胞質内小胞から尿腔側細胞膜面に移動してプロレニン、レニンをトラップし、局所でプロレニンは非酵素的に活性化、レニンはその酵素活性を増強させて腎内 AngII 産生、腎組織 RAS 活性化をきたし、腎線維化を進行させる可能性が示唆された。

5. 今後の課題 培養尿細管細胞を AngII で刺激して細胞質内の PRR が細胞膜面に移動し、そこでプロレニンが非酵素的に活性化されるかを *in vitro* 実験などで確認する必要がある。