

氏 名（本籍）	い 伊	とう 藤	さだ 貞	よし 嘉
学 位 の 種 類	医	学	博	士
学 位 記 番 号	医	第	1775	号
学位授与年月日	昭和 61 年 2 月 26 日			
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当			
最 終 学 歴	昭和 54 年 3 月 東北大学医学部医学科卒業			
学位論文題目	単離輸入細動脈よりのレニン遊出：特に密集斑の 役割に関して			

（主 査）

論文審査委員 教授 吉 永 馨 教授 滝 島 任

教授 折 笠 精 一

## 論 文 内 容 要 旨

輸入細動脈からのレニン分泌を、密集斑、尿細管、糸球体の非存在下で研究できる新しい *in vitro* の実験系を確立すること、及び、密集斑機構をより直接的に研究する目的で、輸入細動脈単独、及び、輸入細動脈と密集斑をそれらの解剖学的接触を保ったまま（輸入細動脈+密集斑）微小解剖により単離した。輸入細動脈及び輸入細動脈+密集斑は Medium 199 ( $\text{Na}^+$ ; 133 mEq/L,  $\text{Cl}^-$ ; 126 mEq/L) 中で連続的にインキュベーションされ、それからのレニン分泌が検討された。レニン分泌は一本の輸入細動脈又は一個の輸入細動脈+密集斑が一時間あたりに分泌する量として計算された。

1) 単離輸入細動脈単独からのレニン分泌は、初め  $0.66 \pm 0.05 \text{ ng AI} \cdot \text{hr}^{-1} \cdot \text{Af}^{-1}/\text{hr}$  ( $n=25$ ,  $M \pm \text{SEM}$ ) で、一時間にわたり安定しており、その組織レニン含有量は  $27.7 \pm 2.14 \text{ ng AI} \cdot \text{hr}^{-1}/\text{Af}$  であった。単離輸入細動脈からのレニン分泌は、イソプロテレノール ( $80 \mu\text{M}$ ) の投与により、 $0.57 \pm 0.07$  から  $1.71 \pm 0.17 \text{ ng AI} \cdot \text{hr}^{-1} \cdot \text{Af}^{-1}/\text{hr}$  ( $n=6$ ) まで増加したが、アセチルコリン ( $0.11 \text{ mM}$ ) では変化がなかった。2) 輸入細動脈よりのレニン分泌は  $\text{PGI}_2$  ( $10 \mu\text{M}$ ) の投与により  $0.45 \pm 0.14$  から  $1.49 \pm 0.53 \text{ ng AI} \cdot \text{hr}^{-1} \cdot \text{Af}^{-1}/\text{hr}$  ( $n=9$ ) と増加し、回復期にはさらに  $4.5 \pm 0.4 \text{ ng AI} \cdot \text{hr}^{-1} \cdot \text{Af}^{-1}/\text{hr}$  まで増加し続けた。しかし、 $\text{PGE}_2$  ( $0.2 \text{ mM}$ ) は無効であった。一方アラキドン酸 ( $0.12 \text{ mM}$ ) の投与により、輸入細動脈よりのレニン分泌は  $1.0 \pm 0.2$  から  $3.1 \pm 0.8 \text{ ng AI} \cdot \text{hr}^{-1} \cdot \text{Af}^{-1}/\text{hr}$  まで増加し、回復期には  $9.5 \pm 1.9 \text{ ng AI} \cdot \text{hr}^{-1} \cdot \text{Af}^{-1}/\text{hr}$  ( $n=7$ ) まで増加し続け、 $\text{PGI}_2$  と同じ時間経過をとった。このアラキドン酸によるレニン分泌の増加は、 $\text{PGI}_2$  の選択的合成阻害剤 9-11, アゾプロスター 5, 13-ディエノイック酸 ( $2.8 \mu\text{M}$ ) の前処理で阻止された。これらの結果は、輸入細動脈レベルでレニン・アンジオテンシン系とプロスタグランジン系との相互作用があり、内因性の  $\text{PGI}_2$  合成がレニン分泌調節に重要であることを示唆すると考えられる。3) 輸入細動脈+密集斑からのレニン分泌は  $0.25 \pm 0.03 \text{ ng AI} \cdot \text{hr}^{-1} \cdot \text{Af} + \text{MD}^{-1}/\text{hr}$  ( $n=9$ ) で、輸入細動脈単独の  $0.69 \pm 0.13 \text{ ng AI} \cdot \text{hr}^{-1} \cdot \text{Af}^{-1}/\text{hr}$  ( $n=9$ ) より有意に小さく、密集斑が、本モデルではレニン分泌を抑制することが示された。これは、本モデルでは密集斑と尿細管断端の距離が短かいため、インキュベーション溶液中の  $\text{NaCl}$  が容易に密集斑管空側へ到達するため、その部位における  $\text{NaCl}$  濃度が *in vivo* ( $\sim 60 \text{ mEq/L}$ ) と比較して高いためと考えられる。4) フロセマイド ( $1.5 \text{ mM}$ ) の投与により、輸入細動脈単独よりのレニン分泌に変化はなかったが、輸入細動脈+密集斑からのレニン分泌は  $0.36 \pm 0.03$  から  $1.68 \pm 0.14 \text{ ng AI} \cdot \text{hr}^{-1} \cdot \text{Af} + \text{MD}^{-1}/\text{hr}$  まで増加し、密集斑がフロセマイドによるレニン分泌亢進に不可欠

であることが示された (n=7)。5) インドメタシン (5  $\mu\text{g/ml}$ ) による前処置後においても、フロセマイドの投与により、輸入細動脈+密集斑よりのレニン分泌は  $0.17 \pm 0.03$  から  $0.60 \pm 0.1$   $\text{ngAI} \cdot \text{hr}^{-1} \cdot \text{Af} + \text{MD}^{-1}/\text{hr}$  (n=4) まで増加したが、基礎レニン分泌率及び絶対的増加は非前処置群と比較して有意に低下しており、PGが密集斑機序によるレニン分泌反応の大きさに影響している可能性が示唆された。6) ウサギを低塩食下においても輸入細動脈 ( $0.69 \pm 0.09$   $\text{ngAI} \cdot \text{hr}^{-1} \cdot \text{Af}^{-1}/\text{hr}$ , n=16) 及び輸入細動脈+密集斑 ( $0.20 \pm 0.04$   $\text{ngAJ} \cdot \text{hr}^{-1} \cdot \text{Af} + \text{MD}^{-1}/\text{hr}$ , n=6) よりのレニン分泌は正塩食下のものと違いがなく、これは本モデルの解剖学的特徴によると考えられた。7) アデノシン (0.1  $\mu\text{M}$ ) は輸入細動脈単独からのレニン分泌を  $0.72 \pm 0.16$  から  $0.24 \pm 0.04$   $\text{ngAI} \cdot \text{hr}^{-1} \cdot \text{Af}^{-1}/\text{hr}$  (n=7) まで低下させたが、輸入細動脈+密集斑からのレニン分泌には影響はしなかった。また、テオフィリン (10  $\mu\text{M}$ ) による内因性アデノシンの拮抗は輸入細動脈+密集斑からのレニン分泌のみを  $0.21 \pm 0.03$  から  $0.46 \pm 0.08$   $\text{ngAI} \cdot \text{hr}^{-1} \cdot \text{Af} + \text{MD}^{-1}/\text{hr}$  まで増加させた (n=7)。これらの結果より、密集斑がアデノシンを産生し、それが密集斑から傍糸球体細胞への抑制信号を担う可能性が示唆された。8) 合成  $A_1$  アデノシン受容体アゴニストである  $N^6$ -サイクロヘキシルアデノシンは 0.1  $\mu\text{M}$  の濃度で輸入細動脈からのレニン分泌を  $0.69 \pm 0.14$  から  $0.39 \pm 0.12$   $\text{ngAI} \cdot \text{hr}^{-1} \cdot \text{Af}^{-1}/\text{hr}$  まで有意に低下させたが (n=7), 10  $\mu\text{M}$  では無効であった。一方、 $A_2$  アデノシン受容体である 5'-N-エチカルボキサマイドアデノシンは 10  $\mu\text{M}$  でも 0.1  $\mu\text{M}$  でもレニン分泌に影響を与えなかった。これらは、アデノシンは  $A_1$  受容体を賦活することによりレニン分泌を抑制するというを示唆すると考えられる。

以上、微小解剖法を用いて単離された輸入細動脈は、糸球体、尿管、密集斑の非存在下でレニン分泌の研究をするのに適したモデルであり、ここに新しい *in vitro* の実験系が確立された。また、輸入細動脈単独及び輸入細動脈+密集斑よりのレニン分泌を比較検討することにより、密集斑機構をより直接的に検討することが可能となった。

## 審査結果の要旨

レニンは腎糸球体輸入動脈の傍糸球体細胞より分泌される昇圧物質であり、血圧の維持、体液の調節に重要な役割りを演じるものであるが、その分泌の調節に関しては、種々の学説があり、詳細は不明であった。

そこで伊藤貞嘉は、近年発達をみたmicrodissection法を応用し、輸入細動脈を単離し、in vitroにおいて種々の刺激を与え、レニン分泌の機構を詳細に研究した。

単離した輸入細動脈からレニンは定常的に分泌された。イソプロテレノールはレニンの分泌を増大させたがアセチルコリンは変化を与えなかった。PGI<sub>2</sub>はレニン分泌を刺激したがPGE<sub>2</sub>は無効であった。

輸入動脈と密集斑とを分離せずに調べると、密集斑のレニン分泌に対する影響を知ることができる。そうして調べてみると、密集斑はレニンの基礎分泌を抑制していることが分った。ループ利尿薬フロセミドはレニン分泌を亢進することが知られているが、これは密集斑の存在下のみにおこることも分った。

アデノシンは輸入動脈単独からのレニン分泌を低下させたが、輸入動脈+密集斑からのレニン分泌には影響しなかった。密集斑がアデノシンを産生し、アデノシンを通してレニンの分泌が制御されているのかも知れない。

伊藤貞嘉の以上の研究は、微小解剖法を駆使し、傍糸球体細胞よりのレニン分泌機構を研究する新しい研究方法を開発したものである。彼はこれを用いて、レニン分泌の詳細を研究し、さまざまな知見を得ている。米国において学会で口演発表し、大きな反響を呼び、高い評価を得た。

よってこの研究は学位を授与するにふさわしいものとする。