

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 広浜 大五郎

本研究は、慢性腎臓病患者の心血管病リスク増加の原因として知られる心腎連関における腎交感神経の役割を明らかにするため、ラットを用いて腎除神経術の心機能への関与およびその機序の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 疾患モデルでは高血圧、蛋白尿を認めたことから、疾患モデルが慢性腎臓病モデルであることが示された。
2. 疾患モデルで、心臓カテーテルにより心拡張障害の指標である **Tau** の延長を認めたことから、疾患モデルでは心拡張障害を呈することが示された。
3. 腎除神経による降圧効果、尿蛋白抑制効果は認めなかったが、**Tau** は有意に改善していたことから、腎除神経は降圧効果、尿蛋白抑制効果と非依存的に心拡張障害を軽減することが示された。
4. 心重量/体重比や、左室 mRNA 発現検討の結果、腎除神経は心肥大を改善しないことが示された。
5. 左室 sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase type 2a (以下 SERCA2a) の mRNA 発現、蛋白発現を解析したところ、SERCA2a の遺伝子転写調整を介して蛋白発現調整が行われること、腎除神経は遺伝子転写回復を介して蛋白発現を回復させることが示された。
6. 疾患モデルで、phospholamban とそのリン酸化による SERCA2a 発現への影響は認めないことが示された。
7. 左室 mRNA 発現の検討、ノルエピネフリンターオーバー実験の結果から、疾患モデルで、腎除神経による心臓交感神経への影響は認めないことが示された。

以上、本論文は腎除神経が降圧非依存的に左室 SERCA2a の mRNA、蛋白発現回復を介して心拡張障害を軽減することを明らかにした。

本研究はこれまで未知であった心腎連関における腎交感神経の心機能への影響を示しており、今後心腎連関の病態解明や心不全の新規治療法開発につながると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。