

学位授与番号：甲 944 号

氏 名：横手伸也

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 25 年 6 月 12 日

学位論文名：

移植後腎がホスト動物の血圧動態に与える影響  
に関する検討

主論文名：

**The effect of metanephros transplantation on blood pressure in anephric rats  
with induced acute hypotension.**

(急性低血圧導入無腎ラットの血圧に対する後腎移植の影響)

学位審査委員長：大橋十也教授

学位審査委員：岡部正隆教授、吉村道博教授

# 論文要旨

論文提出者名	横手伸也	指導教授名	細谷龍男
主論文題名			
The effect of metanephros transplantation on blood pressure in anephric rats with induced acute hypotension.			
(急性低血圧導入無腎ラットの血圧に対する後腎移植の影響)			
Nephrology Dialysis Transplantation 2012; 27: 3449-3455			
<p>我々の研究室では、ヒト間葉系幹細胞をラット胚内の後腎間葉領域に移植することで、ヒト細胞をネフロン細胞に分化させることに成功している。この腎組織は、腎臓が分泌するホルモンであるレニンを生産するが、実際にホスト動物の循環動態にどのような影響を与えるかは不明であった。そこで、腹腔内に移植された後腎が生産するレニンが、ホスト動物の血圧動態にどのような影響を与えるかについて検討した。</p> <p>雄性WISTARラットを、それぞれ、非移植群、体網精巣上体移植群、傍大動脈移植群、コントロール群に分け、両移植群には、ラット妊娠15日胎仔から摘出した後腎を移植し、右片腎摘出術を施行した。非移植群およびコントロール群には右片腎摘出術のみを施行した。術後2週間目に、4群を以下の実験1、実験2に分けて施行した。</p> <p>実験1では、降圧薬diltiazem hydrochlorideにて緩やかな血圧低下を誘導し、後腎移植の有無による血圧の差について検討した。結果、コントロール群および各移植群では、非移植群に比べて有意に血圧が高値であり、コントロール群と両移植群の活性型レニン(PRA)は、と殺時には非移植群に比べ有意に高値であった。</p> <p>次に、実験2では、瀉血により急速な低血圧を誘導し、各群間の血圧の変動を検討した。瀉血後、すべての群で血圧は低下したが、両移植群、コントロール群では血圧が徐々に上昇し、と殺時の両移植群の血圧は非移植群に比べて有意に高値であった。また、と殺時のコントロール群および両移植群のPRAは、非移植群に比べて有意に高値であった。</p> <p>移植群におけるPRAは、発育した後腎の総重量および血圧と有意な相関関係を認めた。これらの所見は、移植群で認められた血圧維持作用は、移植された後腎から産生されたレニンによるものであることを示唆していた。</p>			

## 論文審査の結果の要旨

横手伸也氏の学位申請論文は主論文1編、主論文のタイトルは「The effect of metanephros transplantation on blood pressure in anephric rats with acute induced hypotension」、日本語では「急性低血圧導入無腎ラットの血圧に対する後腎移植の影響」と題され、2012年にNephrology Dialysis Transplantation誌に発表された。同誌のインパクトファクターは2011年で3.396である。以下、学位申請論文の要旨と審査委員会における審査結果を記載する。

同グループは、以前、ヒト間葉系幹細胞をラット胚内の後腎間葉領域に移植することで、ヒト細胞をネフロン細胞に分化させることに成功している。この腎組織は、腎臓が分泌するホルモンであるレニンを産生するが、実際にホスト動物の循環動態にどのような影響を与えるかは不明であった。そこで、腹腔内に移植された後腎が産生するレニンが、ホスト動物の血圧動態にどのような影響を与えるかについて検討した。

雄性WISTARラットを、それぞれ、非移植群、大網精巣上体移植群(OE群)、傍大動脈移植群(PA群)、コントロール群に分け、両移植群には、ラット妊娠15日胎仔から摘出した後腎を移植し、右片腎摘出術を施行した。非移植群およびコントロール群には右片腎摘出術のみを施行した。術後2週間目に、4群を以下の実験1、実験2に分けて施行した。

実験1では、降圧薬diltiazem hydrochlorideにて穏やかな血圧低下を誘導し、後腎移植の有無による血圧の差について検討した。結果、コントロール群および各移植群では、非移植群に比べて有意に血圧が高値であり、コントロール群と両移植群の活性型レニン(PRA)は、安楽死時には非移植群に比べ有意に高値であった。

次に、実験2では、瀉血により急速な低血圧を誘導し、各群間の血圧の変動を検討した。瀉血後、すべての群で血圧は低下したが、両移植群、コントロール群では血圧が徐々に上昇し、安楽死時の両移植群の血圧は非移植群に比べて有意に高値であった。また、安楽死時のコントロール群および両移植群のPRAは、非移植群に比べて有意に高値であった。

両移植群で発育した後腎はレニンmRNAを高発現していた。移植群におけるPRAは、発育した後腎の総重量および血圧と有意な相関関係を認めた。これらの所見は、移植群で認められた血圧維持作用は、移植された後腎から産生されたレニンによるものであることを示唆していた。

平成25年6月6日、岡部正隆、吉村道博 両審査委員出席のもとに公開学位審査会を開催し、横手氏による研究概要の発表に続いて、口頭試験を実施した。試験では以下のような質問があった。

(1) ヒトで腎移植をして、その後の血圧を測定した研究はないのか？またその様な研究と今回の研究の差異はなにか？(2) 未熟腎と成熟腎を移植した場合は血圧の変動に差があるか？(3) 移植した腎臓の血流を比較したか？(4) この結果より血圧維持にはネフロンは必要ないということか？(5) OE領域に移植した場合とPA領域に移植した場合は血圧の変動という意味では差がないという結論で良いのか？(6) なぜ diltiazem hydrochloride を使用したのか？(7) レニン活性を測定した方法は何か？どの測定キットを用いたのか？(8) レニンのmRNAを測定したプライマーは何か？本当に移植腎由来のレニンを測定しているのか？(9) アンギオテンシンI, IIは測定したか？(10) 他の組織で産生されるレニンの影響はないのか？(11) 何故移植場所によってレニン産生が異なると思ったのか？(12) 未熟腎でレニンが高い生理的意義はなにか？

これらの質問に対して、横手氏は適切に回答し、有用な議論がなされた。その後、岡部、吉村両教授と慎重に審議した結果、以前よりの同教室の腎再生という研究テーマを臨床応用に向けて一歩進める価値ある論文であり、学位を授与するに十分な価値があると認めた次第である。