

学位授与番号：乙 3267 号

氏 名：木戸口 慧

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：令和1年10月9日

学位論文名：

Azilsartan causes natriuresis due to its sympatholytic action in kidney disease.

(腎不全においてアジルサルタンは交感神経抑制作用を介してナトリウム利尿を惹起する)

学位論文審査委員長：教授 吉村道博

学位論文審査委員：教授 靱山俊彦 教授 穎川晋

論 文 要 旨

氏 名	木戸口 慧	指導教授名	横尾 隆
主論文			
Azilsartan causes natriuresis due to its sympatholytic action in kidney disease. (腎不全においてアジルサルタンは交感神経抑制作用を介してナトリウム利尿を惹起する)			
Satoshi Kidoguchi, Naoki Sugano, Koki Takane, Yasuhito Takahashi, Norihiko Morisawa, Miki Yarita, Naomi Hayashi-Ishikawa, Goro Tokudome, Takashi Yokoo. Hypertension Research. 2019 [in press] DOI : 10.1038/s41440-019-0271-1			
要旨			
【背景・目的】			
アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) は慢性腎不全に伴う血圧上昇に対する治療法として推奨されている。ARB は降圧作用に加えて交感神経抑制作用を併せ持つことが示されているが、慢性腎不全、特に血圧の上昇が乏しい対象においてその効果が発揮されるかについては明確になっていない。本研究ではアデニン誘発性慢性腎不全モデルを用いてアジルサルタンの交感神経抑制作用について検討を行った。			
【方法】			
Wister Kyoto Rats に 4 週間アデニンを投与して腎不全とし、アジルサルタンを投与した群 (AZ) , 非投与群 (VEH) , sham rats (sham) の 3 群に分けて比較検討した。			
【結果】			
アデニン投与による血圧上昇は軽度であったがアジルサルタンは血圧及び脈拍を有意に抑制した。AZ は VEH と比して有意にクレアチニン値が低値であった ($P < 0.05$)。アジルサルタンの投与により尿蛋白量は低下する傾向にあり、尿中ナトリウム排泄は有意に増加した ($P < 0.05$)。テレメトリー解析の結果、交感神経活性の指標とされる収縮期血圧の低周波数帯は sham と比較して VEH で有意に増加していたが、AZ で有意に抑制されていた ($P < 0.001$)。一方で圧受容体反射の指標とされる spontaneous baroreflex gain (sBRG) は VEH において sham より有意に低下していたが、AZ では VEH と比較して回復していた ($P < 0.001$)。腎内における ACE1, ACE2 の発現はアジルサルタン投与の有無によって影響を受けず、アジルサルタン投与による腎臓内のレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系への影響は比較的乏しいと考えられた。NHE3, NKCC, ENaC の発現は群間で差異を認めなかったが、NCC 発現はアジルサルタンによって有意に抑制されていた ($P < 0.05$)。そのためアジルサルタンによるナトリウム利尿は交感神経抑制による NCC 抑制に由来する可能性が考えられた。			
【結論】			
血圧の上昇が乏しい軽度の腎不全においても ARB の交感神経抑制作用は発揮され、アジルサルタンはこの交感神経抑制作用を介して NCC の抑制により塩分排泄を亢進する可能性があると考えられた。			

学位論文審査結果の要旨

木戸口 慧 氏 提出の学位申請論文は主論文1編よりなり、論文題名は「腎不全においてアジルサルタンは交感神経抑制作用を介してナトリウム利尿を惹起する (Azilsartan causes natriuresis due to its sympatholytic action in the kidney disease)」(掲載論文: Hypertension Research 2019)であり、内科学講座腎臓・高血圧内科 横尾 隆 教授のご指導で作成された。

2019年10月2日 靱山俊彦 教授、穎川 晋 教授のご臨席の下、口頭試問を実施し、以下の質疑がなされた。交感神経抑制には負の側面は無いのか、データのばらつきについて、ARBの臨床での使い方、アデニン誘発性腎不全モデルの意義とアジルサルタンの投与方法について、アジルサルタンの効果の分子機序について、アルドステロンの関与の可能性について、など数多くの質問がなされたが、木戸口氏は全て適切に回答した。本論文は、ARBの塩分排泄作用の機序の一つとして交感神経とNCCの関与を示しており、薬理学および臨床的に重要な知見を示していると思われ、慎重審議の結果、学位申請論文に相応しいと判断された。