



Title	Changes in gene expression of the renin angiotensin system in two-kidney, one clip hypertensive rats
Author(s)	森下, 竜一
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.11501/3085182">https://doi.org/10.11501/3085182</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	もり 森	した 下	りゅう 竜	いち 一
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	9 6 9 5	号	
学位授与の日付	平成 3 年 3 月 26 日			
学位授与の要件	医学研究科 内科系専攻			
	学位規則第 5 条第 1 項該当			
学位論文題目	Changes in gene expression of the renin angiotensin system in two-kidney, one clip hypertensive rats (腎血管性高血圧ラットにおけるレニン-アンジオテンシン系の 遺伝子発現に関する研究)			
論文審査委員	(主査)			
	教授 荻原 俊男			
	(副査)			
	教授 岡本 光弘	教授 園田 孝夫		

## 論文内容の要旨

### (目 的)

腎血管性高血圧モデルである Two-kidney, one clip (2 K 1 C) 高血圧ラットは、高血圧発症維持機構に関しては未だ不明な点が多い。レニン-アンジオテンシン (RA) 系の関与は、急性期では血中レニン濃度が亢進するが、慢性期では血中レニン濃度は正常との報告もあり、他の因子の関与も示唆されている。しかし、慢性期においてもアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン II (Ang II) 拮抗薬投与で血圧低下がみられることから、RA 系の関与は否定できない。また、2 K 1 C の慢性期において大動脈血管壁の変換酵素活性の亢進を認め、組織 RA 慶賀 2 K 1 C 高血圧発症維持に関与している可能性も示唆されている。本研究は、2 K 1 C 高血圧モデルにおける RA 系の役割を遺伝子レベルで解明するため、急性期及び慢性期における腎レニン及び肝アンジオテンシノーゲン遺伝子の発現を検討し、レニン、アンジオテンシノーゲン及び Ang II の同時測定を行い、転写後の蛋白合成制御機構についても検討を行った。

### (方 法)

6 週齢の雄性ウィスターラットをうもちい、左腎動脈を狭窄させた 2 K 1 C ラット及びシャムラット各 5 匹 (対象群) を作製した。術後 4 週及び 16 週経過後直接法により血圧を測定後、実験に用いた RNA 抽出後 260nm の吸光度により定量し、ラットレニン及びアンジオテンシノーゲンの genomic cDNA を用いプローブを作製し、ノーザンブロット及びスロットブロット法をおこなった。mRNA 量の変化は、ラット  $\beta$ -アクトリン mRNA を基準としてデンストメーターにて定量した。同時に、ラットレニン基質を加えて反応後産生されたアンジオテンシン I (AI) 量を RIA 法により測定した血漿レニン濃

度 (PRC), 及び, 過剰量のヒトレニン添加により完全にAIに変換後AI対応量として測定した血漿アンジオテンシノーゲン濃度を定量した。血漿アンジオテンシノーゲンII濃度 (Ang II) は Amprep C 8 カラムにて抽出後, 特異的な抗 Ang II 抗体を用いてRIA法にて測定した。

#### (成績)

腎動脈狭窄4週後, 2K1C群で血圧は有意に上昇した ( $p<0.01$ ) が, 心拍数は変化しなかった。また, PRCとAng IIは2K1C群で対照群に比し有意の増加を示した ( $p<0.01$ ,  $p<0.05$ )。しかし, 血漿アンジオテンシノーゲン濃度は両群間で差はなかった。アクチンで補正後の腎レニンmRNAの発現量は狭窄側で対照群に比べ, 約2.6倍 ( $p<0.05$ ) の増加を示したのに対し, 非狭窄側は70%に減少していた。16週経過後, 血圧は2K1C群で有意に上昇しており, 体重は減少, 心拍数は変化なく, 4週と同様の傾向を示した。それに対し, 2K1C群でPRCとAng IIは対照群に比し有意差を認めなかった。しかし, 血漿アンジオテンシノーゲン濃度は2K1C群で対照群に比し, 有意で増加を示した ( $p<0.05$ )。腎レニンmRNAの発現量は, 狭窄側では依然として対照群に比べ2.2倍の増加を示し ( $p<0.05$ ), 非狭窄側は対照群に比べ80%の減少を示した ( $p<0.05$ )。一方肝アンジオテンシノーゲンmRNA量は2.9倍と対照群に比し有意に増加していた ( $p<0.05$ )。

#### (総括)

- ① 2K1C高血圧の急性期では腎レニン遺伝子の発現亢進が高血圧の成因に主要な役割を果たしており, 血中レニン濃度上昇とそれによる血中Ang II濃度上昇が病態の中心を成すことが判明した。
- ② 慢性期においては, 血中レニン濃度と血中Ang II濃度の低下にもかかわらず, 腎レニンmRNAの発現亢進は維持されており, 慢性期でのレニン遺伝子発現と血中レニン濃度に解離が認められ, 慢性期2K1Cのレニン合成においては遺伝子転写後の蛋白合成に対する障害が起こって可能性が示唆された。
- ③ 慢性期においてのみ肝アンジオテンシノーゲン合成と遺伝子発現の亢進が認められることより, 慢性期においては腎レニンのみならず肝アンジオテンシノーゲンの遺伝子発現亢進も高血圧維持に関与している可能性が示唆された。

以上より, 2K1Cラットでは, 遺伝子レベルでのRA系の関与は急性期と慢性期とで相違していることが明らかになった。すなわち, 急性期2K1Cラットでは主として腎レニン遺伝子の発現亢進が血圧上昇に関与しており, 一方, 慢性期ではこれに肝アンジオテンシノーゲン遺伝子の発現亢進が加わり, RA系各因子の遺伝子発現亢進が血圧維持に関与している可能性が示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は, 腎血管性高血圧モデルラットにおいて急性期では, 腎レニン遺伝子の発現亢進がもたらす血中レニン濃度とアンジオテンシンII濃度上昇が病態の中心を成すのに対し, 慢性期では腎レニン遺伝子のみならず肝アンジオテンシノーゲンの遺伝子発現亢進も高血圧維持に関与していることを明らかに

した。これは、腎血管性高血圧の病態を遺伝子レベルより解明し、従来関与が不明であった慢性期においてもレニン-アンジオテンシン系が重要な役割を果たしていることを証明した点で、今後の高血圧発症の原因解明に資するところ大であり学位の授与に値するものと考えられる。