

論文審査の結果の要旨

氏名： 鄭 傑仁

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

論文題名：犬の循環器疾患に対する外科的介入によるレニン-アンジオテンシン-
アルドステロン系の活性変化に関する研究

審査委員：(主査) 教授 亘 敏 広

(副査) 教授 浅 野 和 之

(副査) 教授 中 山 智 宏

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (Renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) は循環血液量および血圧調節において重要な役割を果たす。圧受容器反射を代表とする自律神経系に対し RAAS はより中長期的な循環代償機転であり、循環動態に影響する循環器疾患では、ステージ進行によって肺水腫や高血圧等の病態生理に深く関与することがある。特にこの系統の慢性的活性化により過剰に生成されたアンジオテンシン II とアルドステロンは、心筋、血管、糸球体に対し様々な機序で毒性を持ち、これらの組織において最終的に病的リモデリング（線維化）と機能不全を引き起こすことが知られている。近年、アンジオテンシン変換酵素阻害剤をはじめとする RAAS の各構成要素を治療標的とする阻害薬が多数開発され、ヒト医療だけでなく獣医療でも使用実績を積んでいるにもかかわらず、RAAS が病態生理に関与する犬循環器疾患の罹患率が依然として高い。

これまで犬循環器疾患の責任病変を有効に根治する外科治療が盛んに行われてきたが、治療前後での改善評価は主に心エコー指標や臨床症状にとどまっておき、RAAS の観点からの知見は少ない。

そこで、本研究では犬の若齢と高齢、それぞれの時期に頻発する動脈管開存症 (PDA) と僧帽弁粘液腫様変性 (MMVD) に対し、外科介入前後の RAAS プロフィールを調べその変動を評価した。

まず第一に健常犬における RAAS の加齢による影響を検討した。その結果健常若齢犬 (1 歳未満) と 2 歳以上の成犬を用いてアンジオテンシン II (AT2) とアルドステロン濃度 (PAC) を測定した。その結果、両群で AT2 は有意差はみられないものの、中央値および第一、第三四分位数ともに成犬群のほうが減少傾向にあり (中央値 75 vs. 45 pg/mL ; $p=0.6374$)、PAC は成犬群が若齢犬群より有意に低下した (中央値 26.45 vs. 6.35 pg/mL ; $p=0.0098$)。本章の結果より、RAAS プロフィール生理的加齢変化は犬もヒトと概ね合致するものと考えられた。

次に若齢犬で発症する動脈管開存症 (PDA) に対する外科的閉鎖術が RAAS に与える影響を検討した。PDA は若齢犬に好発する先天性心疾患のひとつである。PDA 症例の外科的閉鎖術前後の RAAS を評価した。その結果、AT2 では、術前後の群 (中央値は術前群 390 pg/mL、術後群 295 pg/mL) では有意差を示さなかったものの、両群とも健常若齢犬 (中央値 68 pg/mL) より高値であった。いっぽう PAC では、術後群は術前群に比べ、健常犬と同等のレベルまで有意に低下 (中央値は術前群 28.75 pg/mL、術後群 7.9 pg/mL ; $p=0.0187$) した。本章の結果から、PDA 罹患犬において RAAS 活性が惹起されており、術後一ヶ月群では AT2、PAC ともに減少が見られ、そのうち PAC は正常化と言えるレベルまで低下したことが明らかとなっ

た。

次に成犬でよく遭遇する犬僧帽弁粘液腫様変性に対し外科的に僧帽弁形成術を行いその前後での RAAS の推移を経時的に評価した。僧帽弁形成術を受ける MMVD 症例 8 頭に対し、AT2 と PAC に加え、血漿レニン活性 (PRA) を術前から術後三ヶ月まで既存の心臓超音波検査パラメーターと共に経時的に評価した。さらに、その結果を健常成犬のデータと比較した。その結果、健常成犬に比べ術前の MMVD 罹患犬は PRA が有意差ないものの上昇傾向、AT2 と PAC が有意に上昇していた (それぞれ、 $p < 0.0001$)。PRA と PAC は術前に比べ術後一ヶ月の時点で有意に減少 (それぞれ、 $p = 0.0015$ 、 $p = 0.0117$) していたのに対して、AT2 は術後 3 ヶ月になって初めて有意な低下 ($p = 0.0030$) を示した。PRA を除き同様な結果は PDA 閉鎖術後でも見られた。観察期間である術後三か月の間、RAAS 活性は緩和されたものの、完全な正常化までには至らなかった。一方、心臓超音波検査では休薬基準に達するほど持続的な心臓形態および機能の改善 (逆リモデリング) が認められた。

本研究では、獣医療臨床でよく遭遇する循環器疾患の外科的治療介入前後での RAAS 活性の変化を明らかにした。RAAS に対し深まった理解は、今後臨床家が RAAS の活性化を制御する際、最適化の精度の向上、循環器疾患を患う動物の QOL や生存率を上げる一助となると考えられる。よって本論文は、博士 (獣医学) の学位を授与されるに値するものと認められる

以 上

令和 5 年 2 月 27 日