審査の結果の要旨

氏名　加藤　秀樹

本研究は、ヒトの病態において示唆されてきたレニンーアンジオテンシン系と赤血球の関係について、遺伝子改変マウス、骨髄移植実験、細胞培養実験などを用いて、以下の結果を得ている。

1. ヒト・レニンとヒト・アンジオテンシノーゲン・トランスジェニックマウスの交配により、高血圧を呈するマウスの赤血球が増加していることを見出し、また産生レベルで亢進していることを見出したことから、レニンーアンジオテンシン系の亢進に伴いAngⅡは赤血球産生をin vivoにおいて増やすことが示された。
2. このトランスジェニックマウスとアンジオテンシンⅡ type 1a受容体(AT1a)ノックアウトマウスと遺伝学的に掛け合わせることにより、増加していた赤血球がほぼ正常レベルまで回復していたことから、レニンーアンジオテンシンが過剰な場合の赤血球増加がAT1a受容体を介していることがin vivoで示された。
3. これまでに、アンジオテンシンⅡが直接的に骨髄細胞上のAT1受容体を刺激して骨髄の赤芽球を増加させているとの報告と、アンジオテンシンⅡが強力な赤血球増加の液性因子であるエリスロポエチンを上昇させるとする報告がある。これらの役割の割合を明らかにする目的で、赤血球の増加したトランスジェニックマウスに放射線を照射しAT1a受容体ノックアウトマウスの骨髄を移植したところ、赤血球増加の割合は全く変わらないことを示した。このことからAngⅡが直接的に骨髄の赤芽球上のAT1受容体に作用し赤血球を増加させる経路は、個体内においては必ずしも必要ではないことが示された。
4.トランスジェニックマウスで血液中のエリスロポエチンの濃度が上昇していたことを示した。このことからレニンーアンジオテンシン系の亢進に伴うエリスロポエチンの増加が赤血球増加の最も大きな原因であることが示唆された。またトランスジェニックマウスで腎臓のエリスロポエチンのmRNAが増加していたことを示した。このことからレニンーアンジオテンシン系の亢進に伴い腎臓でエリスロポエチンが増加することが示唆された。
5. アンジオテンシンⅡがエリスロポエチンを増加させる、分子・細胞メカニズムは全く分かっていない。そこで、さらにin vitroでのアンジオテンシンⅡがエリスロポエチンを増加させるシグナル経路、応答領域を検証しようと試みた。アンジオテンシンⅡに反応してエリスロポエチンを増加させる系を見つける目的で、低酸素に応答してエリスロポエチンの転写を増強させることが知られているHep3B細胞を用いて、アンジオテンシンⅡ添加実験を行ったが、細胞培養液上清の内在エリスロポエチンの増加が認められなかったことから、in vitroでの系でのこれ以上の検証は困難と考えられた。

以上、本論文はこれまでヒトにおいて示唆されてきた、レニン－アンジオテンシン系の亢進と赤血球産生の関係について、遺伝子改変マウス、骨髄移植実験などを用いて、その責任受容体、重要な経路を in vivo で明らかにしたことは、病態生理学的、臨床医学的、生物学的にも重要な貢献をなしたと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。