

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 城 戸 牧 子

食塩感受性高血圧は臓器障害を来たしやすいたことが知られている。食塩負荷は酸化ストレスの亢進を来たすことから、酸化ストレスが臓器障害進展に重要であると考えられている。一方、カリウムは食塩感受性高血圧に拮抗する作用があることが知られている。本研究では、食塩感受性高血圧動物であるダール食塩感受性(DS)ラットを用い、カフ血管障害モデルを作成し、血管障害進展における酸化ストレスの役割を明らかにし、カリウムの抗酸化効果について研究を行い、下記の結果を得ている。

1. 血管障害について検討するため、DSラットのカフ留置大腿動脈の新生内膜増殖は、通常食塩食と比較し食塩負荷により増強し、カリウムの補給によって通常食塩食レベルまで抑制された。また、食塩による血管障害は、カフ血管部分の活性酸素種(ROS)の産生亢進を伴っていたが、これはカリウム補給により抑制されることが示された。

2. カフ局所の NADPH oxidase のコンポーネント (p22phox、p47phox および gp91phox) の発現を real time RT-PCR にて定量したところ、いずれも食塩負荷にて著増し、カリウム補給により正常化した。NADPH oxidase の活性も食塩負荷にて増加し、カリウムにて抑制された。これより、食塩感受性高血圧の ROS 産生増加には NADPH oxidase の発現・活性亢進が関与しており、カリウムには拮抗する作用があることが示された。

3. DS ラットのカフ留置血管では、マクロファージの浸潤を認めたが、カリウム補充でこれが抑制された。食塩負荷に抗酸化薬の tempol を投与した群においてもマクロファージの浸潤が抑制されたことより、マクロファージ由来の ROS がカフ留置モデルにおける血管障害に影響していることが示された。

4. 食塩負荷やカリウム補充で血圧が動かない Sprague-Dawley(SD)ラットにおいても、食塩はカフ留置動脈の酸化ストレス産生増加とカフ局所の gp91phox 発現亢進に伴い内膜増殖を亢進させ、カリウムはこれを抑制した。このことより、血圧変化とも遺伝的食塩感受性動物における潜在的な血管の変化とも独立し、食塩とカリウムは酸化ストレス産生に影響し、酸化ストレスは血管障害の作用機序として重要である可能性が示された。

以上、本論文は食塩感受性高血圧における血管障害進展のメカニズムとして酸化ストレスが重要な役割を果たし、カリウムは過剰な食塩による酸化ストレス亢進を抑制し、内膜増殖を改善した。食塩やカリウム補充の酸化ストレスに対する影響は、少なくとも一部は血圧とは独立したものであることが示された。食塩感受性高血圧の血管障害の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。