[課程―２]

審査の結果の要旨

氏名　　王　　紅

本研究はアンジオテンシン―アルドステロン系と酸化ストレスが左室拡張機能障害，早い段階の心機能障害発症においてどのように関連するかを明らかにするために，ＳＤラットを用いて低食塩食，高食塩食で血中アルドステロン濃度を変化させ，さらにアンジオテンシン II を投与下で，ラットの血圧，血中ステロイドレベル，酸化ストレス産生，左室拡張機能を調べ，下記の結果を得ている。

１．　血中アルドステロン濃度は高食塩投与により抑制されでも，アンジオテンシン II/高食塩食ラットにおいて動脈血圧が上昇し酸化ストレスは高くなった。左室拡張機能障害はアンジオテンシン II/低食塩食群と比べ著明である。アンジオテンシン II/低食塩食群は血中アルドステロン濃度が上昇したが，酸化ストレスが高くなく，心機能も障害しなかったことを示した。

２．　NHE-1 はアルドステロン或いはミネラロコルチコイド受容体（MR）のシグナル伝達の下流にある遺伝子の一つである。アンジオテンシン II/高食塩食群の NHE-1 の発現は著明に上がったことが示された後に MR 拮抗薬と抗酸化剤を使う検討をして MR 拮抗薬(eplerenone)と抗酸化剤(tempol)はともに血圧に影響なく，アンジオテンシン II/高食塩食群と比べ心機能を改善し NHE-1 の発現を抑えたことを示した。

次に初代培養の心筋細胞を用いて高糖培養状況下で酸化ストレスを産生しそれは浸透圧非依存性であることを証明した。高糖培養のみでは NHE-１の発現の変化が認められなかったが，生理濃度のステロイド（コルチコステロン）と共投与すると NHE-１の発現は著明に上昇したことを示した。この発現はグルココルチコイド受容体拮抗薬では変化なし，MR 拮抗薬で抑制された。NHE-1 の高発現は MR 活性化に介することを示した。ステロイド添加培養下で GFP-MR プラスミドをトランスフェクションした心筋細胞の MR は細胞質と核両方に存在したが，酸化ストレスが増加すると MR はほぼ核に移動したことが示された。抗酸化剤で MR の核への移動は部分的に抑制されたことも示した。

以上、本論文はアンジオテンシン II が心血管直接作用以外に酸化ストレスを介してアルドステロン非依存性的に MR を活性化する機序を明らかにした。小動物の心エコー及び左心カテーテルによる観血的測定の解析から、この MR 活性化は心機能障害，高血圧の合併症に関与すると考えられる。減塩生活の指導，高血圧の合併症の予防として抗酸化剤，MR 拮抗薬の応用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。