

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 本郷 真紀子

本研究は、非脂肪組織に脂質が集積し、臓器障害をおこす脂肪毒性の機序を明らかにするため、アンジオテンシン II を持続投与した動物モデルの心臓、腎臓における脂質集積を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. ラットへのアンジオテンシン II 持続投与により、血清中の総コレステロール、遊離脂肪酸、中性脂肪の濃度は増加し、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬のロサルタンの投与により、これらの血清中脂質濃度の増加は抑制された。また PPAR $\gamma$  アゴニストのピオグリタゾンも血清中中性脂肪濃度の増加を抑制した。
2. ラットへのアンジオテンシン II 持続投与により、心臓および腎臓の組織中の中性脂肪含有量やオイルレッド O 染色にて赤染される脂質集積エリアは増加した。この中性脂肪含有量や脂質集積エリアの増加は、ロサルタンおよびピオグリタゾンの投与により抑制された。
3. ラットへのアンジオテンシン II 持続投与により認められる脂質の集積部位と、スーパーオキシドの過剰産生部位は一致していた。
4. ラットへのアンジオテンシン II 持続投与により、脂質代謝に関連する遺伝子である、PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 、SREBP-1c、FAS、HMG-CoA の mRNA の発現が亢進し、UCP2、UCP3 の mRNA の発現が低下した。これらの mRNA の発現調節はロサルタン投与により抑制された。また蛋白レベルでは、アンジオテンシン II 投与により、phosphoAMPK、SREBP-1 の発現が亢進した。これらの蛋白の発現調節はロサルタン、ピオグリタゾンの投与により抑制された。
5. ランゲンドルフ体外灌流により、アンジオテンシン II 投与ラットの心機能を評価したところ、心収縮・拡張能が低下していたが、ピオグリタゾンを併用した群では、心収縮・拡張能の低下は抑制された。
6. ラットへのアンジオテンシン II 持続投与により、尿中蛋白排泄量は増加するが、ピオグリタゾンの投与により、尿中蛋白排泄量の増加は抑制された。

以上、本論文にて、アンジオテンシン II 投与が、脂質代謝関連遺伝子の発現を調節し、非脂肪組織である心臓、腎臓に脂質を集積させることにより機能障害を引き起こす可能性を示した。また PPAR $\gamma$  アゴニストはアンジオテンシン II による脂質集積を抑制し、臓器機能障害を阻止した。本研究により、脂肪毒性とレニン・アンジオテンシン系の関連と、脂肪毒性に対する PPAR $\gamma$  アゴニストの臨床応用の可能性を示し、今後の脂肪毒性のメカニズム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。