

審査の結果の要旨

氏名 呉 雅王京

本研究は食塩感受性高血圧の易腎障害性における、RGS2の重要な役割を明らかにするため、食塩感受性高血圧ラット(Dahl S ラット)を用いて、血管平滑筋細胞のRGS2 mRNA産生と易腎障害性との可能な関連の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. Ang IIがRGS2の発現量を調節するメカニズムを解析するために、Wistar ラットの血管平滑筋細胞を用いてin vitro実験を行った。血管平滑筋細胞はAng IIまたAT2Rのアゴニストと拮抗剤で刺激後、total RNAを細胞から分離し、リアルタイムPCR (RT-PCR) でRGS2 mRNAレベルを測定した。Ang II刺激によってRGS2 mRNA発現は増加したが、AT2Rアゴニストと拮抗剤は影響がなかった。ARB (olmesartan) で20分間処理した細胞は、Ang IIで刺激しても、RGS2 mRNAレベルの増加が完全に抑制された。この結果により、Ang II刺激で誘導されるRGS2レベルがAT1Rだけに関連し、AT2Rとは関連しないことが示された。
2. 予想外に、olmesartanの単独刺激とロサルタンの代謝物 (EXP3174) の単独刺激はRGS2 mRNAレベルを変えず、一方で、ロサルタン刺激はRGS2 mRNA発現を増加させた。また、ロサルタンによって誘発されたRGS2 mRNAはolmesartanのAT1R阻害により妨げられた。この結果から、ロサルタンがAT1Rを介してRGS2生合成を増やすことが示唆された。
3. Ang IIまたはロサルタンによるRGS2調節のメカニズムを解析した。プロテインキナーゼC (PKC) 抑制剤で30分予め処理した細胞は、Ang IIまたはロサルタンによって増加したRGS2 mRNA発現が部分的に減少した。この結果から、RGS2調節のメカニズムはPKCに依存した経路及び非依存経路を介することが示唆された。
4. 食塩感受性ラット (Dahl Sラット) と食塩抵抗性ラット (Dahl Rラット) を低塩飼育の条件でAng IIによる高血圧を誘導し、腎臓損傷を調べた。生化学的及び組織学的検査結果から、Dahl Sラットの尿タンパク質排出と形態的な糸球硬化がDahl Rラットより多いことが示された。Dahl SとDahl Rラットの腎臓と大動脈のRGS2 mRNAレベルをRT-PCRを用いて測定すると、Ang IIによってDahl R ラットのRGS2は誘導されたが、Dahl SラットのRGS2に有意な変化がなかった。この結果から、Dahl SラットはRGS2レベルを増やすことが

きないため、Ang IIによって誘導された高血圧性腎臓損傷に対する影響が大きくなっていると考えられた。

以上、本論文は Dahl S ラットの易腎障害性は RGS2 発現レベルと関連していることを明らかにした。本研究は、これまで未知に等しかった、高血圧の腎臓損傷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。