

審査の結果の要旨

氏名 松崎 弦

今回 angiotensin II (Ang II) 投与の高血圧モデルラットを用い、Ang II 投与ラットの心筋障害が非必須アミノ酸の 1 つでストレス反応に対する細胞耐性を増強する glutamine (Gln)、抗炎症作用の物質として考えられる geranylgeranylacetone (GGA)、そして抗酸化物質の一つである quercetin (Que) を Ang II とそれぞれ共投与し heat shock protein の一つである Hsp70 や iNOS をマーカーとしてそれらの発現の増減とその障害が抑制されるかどうかの検討を行い、下記の結果を得ている。

1. 血圧と体重

Ang II 群の血圧は対照群と比較し Day 1 以降有意に増加し、Gln、GGA や Que 共投与群の血圧は、何れのどの投与期間においても Ang II 群と有意な差を認めなかった。

また心臓摘出時の体重は、実験開始時と比較し Day 3, 5, 7 の Ang II 群や各共投与群で有意に減少した。また Gln 群や GGA 群においても投与後 5, 7 日目で、各同日の対照群と比較しその増加は有意に抑制されていた。

2. Hsp70 の所見

Ang II 投与群の Hsp70 発現は、対照群と比べ Day 1 から Day 5 まで時間的に相関し有意に増加したが、Day 7 では急速に低下し同日の対照群と有意差のない値まで低下した。Gln 共投与群では、Day 3 で対照群と比べ有意に増加し、その後低下し Day 5 以後対照群と有意差のない値まで低下した。GGA 共投与群では、Day 3 から Day 5 まで対照群と比べ有意に増加したが、同様に Day 7 で対照群と有意差のない値まで低下した。Que 共投与群では、対照群と比べ Day 3, 7 で有意に低下しており、特に Day 7 では対照群の値の約 6 割 (65±13%) まで低下していた。

3. 線維化の所見

Day 3 以降の Ang II 群の心臓の線維化は両室とも対照群と比較し有意に増加、Day 5 以降の Gln や GGA 共投与群の線維化は両室とも Ang II 群と比較し有意に抑制されていた。

4. iNOS の所見

Ang II 群 (Day 5) の iNOS 発現は、対照群と比較し有意に増加した。同日の Gln、GGA や Que 共投与群の何れの iNOS 発現とも、Ang II 群と比較し有意に抑制されていた。

5. 心筋細胞径

Ang II 群 (Day 7) においては、心筋細胞径は両室共に対照群と比較し有意に増大し、各共投与群の何れも Ang II 群に比べ両室共に心筋細胞の肥大が有意に抑制されていた。

6. 免疫組織学的染色

Ang II 群、Gln 群や GGA 群では心臓の血管周辺部位が染色され、また Ang II 群の心臓の血管周囲の染色部位の方が、血管内皮細胞より濃染していた。Gln や GGA 共投与群の血管周囲

と同程度に血管内皮細胞も染色された。

また審査後の質問事項は以下の通りである。

- 1) Hsp70 の発現場所の解釈
- 2) Gln、GGA や Que における RAAS 系及び高血圧に対する関与
- 3) iNOS と各投与物質の関係
- 4) 先行研究に対する本研究の位置づけ
- 5) 題目、Figure 及び表記の修正と変更
- 6) 序文のところで当研究室の研究内容のまとめの追加及び修正
- 7) Ang II 投与時の Ang II 血中濃度と生理的濃度の比較
- 8) Ang II 投与と体重減少の関係

以上の各項目に対する論文内容の追加、修正及び変更を行った。

以上の結果と考察から Gln、GGA 及び Que 共投与による心臓の線維化や心筋細胞肥大の抑制は降圧効果と無関係に起こり、またその抑制は iNOS 発現の抑制と関連していることが考えられた。本研究は今後の高血圧治療における新たな概念とその治療法を示唆するものであり、学位の授与に値するものと考えられる。