

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 竹内 牧

本研究では angiotensin II (AII)刺激によるマウス副腎からの aldosterone (ALD)産生促進機序の解明、ならびに AII 亢進と過剰な食塩摂取により惹起される腎障害の病態メカニズムの解明を目的とし解析を行い、下記の結果を得ている。

1. まず AII による ALD 産生に関与する各因子の変化を確認するために、C57 への AII 投与を行い、ALD 産生は増加し副腎 CYP11B2 発現上昇とともに AII receptor の中でも AT1bR のみの発現上昇が認められた。

2. この AII 投与による AT1bR 発現上昇の意義やその調節メカニズムをさらに検討するため、副腎 AT1bR 発現に対する 1)AII による AII receptor を介した直接作用、2)AII により産生増加した ALD による直接作用、3)既報にある glucocorticoid による直接作用、等を念頭に、各々投与実験を行い AT1bR 発現変化の解析を行った。

①AII による ALD 産生は AT1R antagonist により完全に抑制され、AII 刺激による CYP11B2 と AT1bR の発現上昇も抑制され、AT2R antagonist には影響を受けなかった。

②MR (mineralocorticoid receptor)阻害により AT1bR 発現が上昇したこと、及び ALD 投与により発現抑制が認められたことから、ALD に直接的な AT1bR 発現抑制作用がある可能性が考えられた。これは、AT1R antagonist 投与時に抑制された AT1bR 発現がそれに追加で ALD 外因性投与を行ったことでさらなる抑制を認めたことから ALD そのものに直接的な AT1bR 発現抑制作用があるということが示された。

③dexamethasone 投与および GR (glucocorticoid receptor)阻害によっても ALD 産生は抑制されず AT1bR 発現変化も認められなかったことから glucocorticoid による AT1bR 調節の可能性は否定的であった。

以上より、AII による ALD 産生促進作用には CYP11B2 発現上昇とともに、AII による AT1R を介した AT1bR 発現上昇が寄与していること、ならびに ALD が直接的な AT1bR 発現抑制作用を持つという新しい知見が得られた。

3. 次に、AII 亢進と食塩負荷によって惹起される腎障害への ALD の関与について、ヒトの renin と angiotensinogen のダブルトランスジェニックマウス(恒常的 AII 亢進マウス= Tsukuba Hypertensive Mice: THM)に対して食塩負荷を行う系にて解析を行った。THM に対する高食塩負荷により尿中アルブミン量の著明な増加、糸球体・尿細管間質障害が認められ、腎臓の炎症性、線維性マーカーの遺伝子発現上昇が認められたが、これらは eplerenone 加療により改善した。

4. THM では血中 ALD 濃度が食塩負荷により抑制されているにもかかわらず、腎障害が

惹起され MR 阻害により改善を来した。この背景メカニズムのために ALD 分泌の主座である副腎の解析を行った。THM に食塩を負荷すると、C57 に食塩を負荷したときと同様に副腎 AT1bR、CYP11B2 発現が抑制される。しかしながら、C57 の HS 群に比べて THM では恒常的に AII が高値である状態の影響で CYP11B2 と AT1bR 発現の食塩による抑制が不十分であり、これが不適切な ALD 分泌を引き起こしている可能性が考えられた。この食塩の状況に対し不適切な ALD 分泌が、腎障害惹起に寄与しているということが示唆された。

以上、本論文は、マウス副腎における AII 誘因性の ALD 分泌促進作用の背景には AT1bR 発現上昇が寄与しているということが示唆された。AT1bR 発現上昇は、AII による AT1R を介したメカニズムが想定されたが、今回同時に ALD によって直接的に AT1bR の発現抑制が認められるという新しい知見が得られた。

また、AII 恒常的高値状態への食塩負荷によって著明な臓器障害が引き起こされることが示されたが、その背景には不適切な ALD 分泌がその一因として寄与していると考えられた。

以上の知見は、現代広く流布する心腎血管系障害において、ALD が重要な役割を担っていることおよび、その ALD の産生調節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。