

審査の結果の要旨

氏名 中山 敦子

本研究では、植物由来のフラボノイドであるルテオリンの中でも生体に対して吸収効率の高いルテオリン1配糖体を利用して、心血管を中心としてルテオリンの生体に対する様々な作用を動物実験と細胞実験を用いて検討し、以下の結果を得ている。

1. ラット高血圧モデルを用いた実験では、ルテオリン投与は Ang II による血圧上昇を抑制しなかったが、左室壁肥厚、左室重量増加、心筋組織線維化を抑制し、左室における ROS 産生や TGF β 1、CTGF、ANP、BNP の mRNA 発現増加をいずれも有意に抑制した。TNF α 、MCP-1 の mRNA 発現増加に対する抑制効果は有意水準に達しなかったものの、左室組織 FACS 解析ではルテオリンが Ang II によるマクロファージ増加を抑制することを確認した。
2. 培養ヒト心筋線維芽細胞において Ang II 刺激による TGF β 1、CTGF の mRNA 発現亢進と JNK1、ERK1/2 のリン酸化は、ルテオリン前処置によって有意に抑えられた。一方、p38 リン酸化は前処置ルテオリン濃度が 20 μ M に達するまでは抑制されなかった。
3. 肝臓において、ルテオリン投与は Ang II による組織線維化を抑制し、TGF β 1、CTGF、TNF α 、MCP-1 の mRNA 発現を有意に抑制した。腎臓では、ルテオリン投与により、Ang II による組織線維化が血管周囲で抑制されたが、TGF β 1、CTGF、TNF α 、MCP-1 の mRNA 発現の有意な抑制は認められなかった。
4. ApoE^{-/-}マウス大動脈瘤モデルにおいては、ルテオリン投与したマウスの瘤の発生率は投与しなかったマウスに比較して低かった。組織学的には、Ang II+ルテオリン混餌群では大動脈壁の弾性板の断絶はほとんど見られなかった。大動脈の TGF β 1、CTGF の mRNA 発現は Ang II+普通餌群に比較し、Ang II+ルテオリン混餌群で有意に低下していた。

以上、本論文では、フラボノイドであるルテオリンに着目し、動物モデルで病態形成に与える効果を検証し、ルテオリンが生体に対して臓器線維化抑制作用と大動脈瘤形成抑制作用を持つことを明らかにした。ルテオリン経口投与は心臓線維化予防や大動脈瘤予防に有望な方策の一つと考えられ、学位の授与に値するものと判断した。