

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	循環病態科学領域循環病態内科学教育研究分野 氏名 丹野 倫宏
<p>(論文題目) Olmesartan inhibits cardiac hypertrophy in mice overexpressing renin independently of blood pressure: its beneficial effects on ACE2/Ang(1-7)/Mas axis and NADPH oxidase expression (オルメサルタンはレニン過剰発現マウスにおいて血圧非依存的に心肥大を抑制する: ACE2/Ang(1-7)/Mas 系と NADPH オキシダーゼ発現への有効性に関する検討)</p>	
<p>背景: レニン・アンジオテンシン (RAS) 系の賦活化は血圧上昇を引き起こし、さらには心肥大や線維化をはじめとした臓器障害を引き起こすことが知られている。しかしその影響の主座は血圧上昇によるものか、またはアンジオテンシン (Ang) II の賦活化によるものなのかははっきりしていない。アンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2)/Ang(1-7)/Mas 受容体シグナル系 (ACE2/Ang(1-7)/Mas 系) は RAS 系と拮抗することにより血圧上昇や臓器障害の抑制に関与することが知られており、新しい臓器障害抑制経路として注目されている。</p>	
<p>目的: マウスレニンが肝臓で過剰に産生、分泌され、高血圧をきたすマウス (Ren-Tg マウス) を用いて、1 型アンジオテンシン受容体 (AT1R) 阻害薬であるオルメサルタン (Olm) と血管拡張薬であるヒドララジン (Hyd) を投与した際の心肥大抑制効果を、ACE2/Ang(1-7)/Mas 受容体系ならびに酸化ストレスへの影響に注目し検討した。</p>	
<p>方法: 雄 3-4 月齢の Ren-Tg マウス (Ren) と野生型マウス (WT) に Olm (5 mg/kg/day) あるいは Hyd (3.5 mg/kg/day) を飲水中に混和し投与した。2 ヶ月間投与した後に血圧、心拍数を tail-cuff 法で計測し、心臓超音波検査 (UCG) を行い、その後心臓を摘出した。心臓における mRNA 発現量を Real time RT-PCR 法で測定し、酸化ストレスの指標であるカルボニル化タンパク質を OxyBlot™ protein oxidation detection kit を用いて測定した。さらにヘマトキシリン・エオジン染色およびマッソン・トリクローム染色を施行し組織学的評価を行った。</p>	
<p>結果: 収縮期血圧は WT 群と比較し Ren 群で有意に上昇し (104.1 ± 2.5 vs. 121.1 ± 2.5 mmHg, $n=6$, $p<0.05$)、Olm 群と Hyd 群では同程度に低下した (93.0 ± 2.5 vs. 91.4 ± 2.5 mmHg, $n=6$)。心拍数は 4 群で有意差を認めなかった。心臓体重比は WT 群と比較し Ren 群で有意に増加し (4.1 ± 0.2 vs. 5.1 ± 0.2 mg/g, $n=6$, $p<0.05$)、Olm 群で低下したが (4.6 ± 0.2 mg/g, $n=6$)、Hyd 群では低下しなかった (5.3 ± 0.2 mg/g, $n=6$)。UCG では WT 群と比較し Ren 群で、左室中隔壁 (0.74 ± 0.04 vs. 0.95 ± 0.03 mm)、左室自由壁 (0.71 ± 0.04 vs. 0.91 ± 0.04 mm) 共に有意な肥厚を認めた ($n=6$, $p<0.05$)。Olm 群では Ren 群よりも各々の肥厚は有意に改善したが (0.72 ± 0.04 and 0.70 ± 0.04 mm, $n=6$, $p<0.05$)、Hyd 群では改善しなかった (0.94 ± 0.04 and 0.92 ± 0.04 mm, $n=6$)。組織学的評価では、心筋細胞の肥大を心筋横断面積 (cross-sectional area; CSA) を用いて評価した。CSA は Ren 群で WT 群と比較し、約 1.3 倍肥厚していた ($n=7$, $p<0.05$)。Olm 群では WT 群と同程度に抑制されたが Hyd 群では抑制されなかった。Real time RT-PCR で</p>	

β MHC/ α MHC 比は WT と比較し Ren 群で約 8 倍増加していた ($n=6, p<0.05$)。Olm は Ren 群において β MHC/ α MHC 比の増加を抑制したが、Hyd は抑制しなかった。以上より、Olm は血圧非依存的に心肥大を抑制することが示唆された。

心臓における ACE2 mRNA 発現量は WT と比較し Ren 群で $43\pm 2\%$ 低下しており、Mas mRNA 発現も $49\pm 11\%$ 低下していた ($n=6-7, p<0.05$)。Olm 群では ACE2、Mas 発現量ともに Ren 群と比較し有意に増加したが、Hyd 群では増加しなかった。NADPH オキシダーゼである Nox2 mRNA 発現は WT と Ren の 2 群間で有意差は認めなかったが、Nox4 mRNA 発現は Ren 群で 2.4 倍増加していた ($n=6-7, p<0.05$)。Olm は Nox4 発現亢進を抑制したが、Hyd 群では有意な抑制を認めなかった。

カルボニル化タンパク質の発現は Ren 群で WT 群の約 2.4 倍増加していた ($n=3, p<0.05$)。Olm 群では有意に抑制されたが、Hyd 群では抑制されなかった。

結論：レニン過剰発現マウスにおいて、Olm は血圧非依存的に心肥大を改善した。その効果は、AT1R 阻害によるものに加え、Nox4 発現低下による酸化ストレスの抑制と ACE2/Ang (1-7) /Mas 受容体系の亢進による相乗効果である可能性が示唆された。