

## 論文審査の要旨 (甲)

申請者領域・分野 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
指導教授氏名	若林 孝一
論文審査担当者	主 査 今泉 忠淳 副 査 大門 眞 副 査 福田 幾夫
<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>(論文審査の要旨)</p> <p>レニン・アンジオテンシン系の賦活化は血圧を上昇させ、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。しかしながら、その心肥大をはじめとした臓器障害は、血圧の上昇によるものなのか、あるいはアンジオテンシン II の賦活化によるものかは、未だ明らかでない。本研究では、レニンを過剰発現し、高血圧や心肥大をきたすマウス (Ren-Tg マウス) を用いて、I 型アンジオテンシン受容体 (AT1R) 阻害剤であるオルメサルタンと、血管拡張薬であるヒドララジンを投与した際の心肥大抑制効果を検討した。また、その際に、臓器障害抑制経路として知られているアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) /Ang(1-7)/Mas 受容体系や、活性酸素の生成に関与する NADPH oxidase 4 (NOX4) への影響も検討した。</p> <p>結果は以下のとおりであった。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Ren-Tg マウスでは、野生型と比較して、有意に血圧が上昇し、心臓体重比が増加し、心臓超音波上左室中隔壁や左室自由壁の肥厚を認め、心臓における ACE2 および Mas の mRNA 発現が低下し、NOX4 mRNA 発現は亢進していた。</li> <li>2) ヒドララジンは、Ren-Tg マウスの血圧を低下させたが、心臓体重比や左心室の壁肥厚や、心臓の ACE2、Mas、NOX4 の mRNA 発現には効果は認められなかった。</li> <li>3) オルメサルタンは、Ren-Tg マウスの血圧や心臓体重比を低下させ、左心室の壁肥厚を有意に改善し、心臓の ACE2 および Mas の mRNA 発現を増加させ、NOX4 mRNA 発現を低下させた。</li> </ol> <p>本研究は、オルメサルタンは血圧非依存的に心肥大を改善し、そこには ACE2/Ang(1-7)/Mas 受容体系の亢進や酸化ストレスの抑制が関与している可能性をはじめて明らかにした新規性の高い論文であり、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Journal of Cardiovascular Pharmacology 2016;67:503-9 に掲載