

## 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 市川 博章
<p>(論文題目) Blood pressure-independent effect of olmesartan on albuminuria in mice overexpressing renin: Its beneficial role in the ACE2/Ang (1-7)/Mas axis and NADPH oxidase expression (レニン過剰発現マウスの尿アルブミン排泄におけるオルメサルタンの血圧非依存的効果: ACE2 / Ang (1-7) / Mas 系および NADPH オキシダーゼ発現に及ぼすオルメサルタンの影響)</p>	
<p>背景: レニン・アンジオテンシン系(RAS)の賦活化は血圧上昇を惹起し、さらにアルブミン尿や糸球体肥大といった腎臓器障害を引き起こす。しかしその影響が血圧上昇に起因するものか、またはアンジオテンシン(Ang) II の賦活化に起因するものなのかは明確になっていない。アンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2)/Ang(1-7)/Mas 受容体シグナル経路(ACE2/Ang(1-7)/Mas axis pathway)は RAS と拮抗することにより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: 肝臓からレニンが過剰分泌される遺伝子改変マウス(Ren-TG マウス)に、1 型アンジオテンシン受容体(AT1R)阻害薬として広く用いられているオルメサルタン(Olm)とコントロールとして血管拡張薬であるヒドララジン(Hyd)を投与し、高血圧性腎臓器障害における“ACE2/Ang(1-7)/Mas axis pathway”および酸化ストレスへの影響について検討した。</p> <p>方法: 雄週齢 16 週の 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。8 週間投与した後に血圧を Telemetry 法で測定し、代謝ケージにて尿を回収し、その後腎臓を摘出した。腎臓における mRNA 発現量を Real time PCR で、タンパク質発現量を Western blot でそれぞれ測定した。酸化ストレスの指標であるカルボニル化タンパクは OxiSelect™ Protein Carbonyl ELISA Kit を用いて測定した。</p> <p>結果: 収縮期血圧は Ren 群で WT 群と比較し有意に上昇していた(158.2 ± 6.3 vs 112.8 ± 8.8 mmHg, n = 3-4, p &lt;0.01)。Olm 群および Hyd 群における収縮期血圧はいずれも WT 群と同程度まで低下していた(123.5 ± 5.7 and 126.1 ± 6.5 mmHg, n = 3, p &lt;0.01)尿アルブミン排泄(UAE)は、Ren 群で WT 群と比較して有意に増加した(78.2 ± 31.2 vs 28.6 ± 13.8 μg/day, n = 5-6, p &lt;0.01)。Olm 群における UAE は 20.3 ± 5.2 μg/day まで有意に減少した(n = 6, p &lt;0.01 vs Ren 群)が、Hyd 群では減少しなかった(77.0 ± 41.8 μg/day, n = 6)。組織学的評価では、Ren 群は糸球体肥大を示したが、Olm 群では肥大は抑制された。一方、Hyd 群では糸球体肥大は改善しなかった。Ren 群における Mas1 遺伝子発現は、WT 群と比較して有意に減少した(0.67 ± 0.07 倍, p &lt;0.05 倍, n = 5)。Olm 群における Mas 1 の遺伝子発現は WT 群と同程度まで改善したが(0.92 ± 0.10 倍, n = 5)、Hyd 群では改善されなかった(0.51 ± 0.10 倍, n = 5)。Ren 群における ACE2 タンパク発現は、WT 群と比較して有意に減少した(0.76 ± 0.07 倍, n = 4, p &lt;0.05)。Olm 群における ACE2 タンパク発現は WT 群と同程度</p>	

まで改善したが ( $1.16 \pm 0.12$  倍、 $n = 4$ )、Hyd 群では改善されなかった ( $0.64 \pm 0.13$  倍、 $n = 4$ )。

NADPH oxidase (Nox)の活性化は、Ang II シグナルを介した酸化ストレス生成において主要な役割を果たしている。Nox4 のタンパク発現は WT 群よりも Ren 群で有意に高かった ( $1.82 \pm 0.49$  倍、 $n = 4$ 、 $p < 0.05$ )。Olm 群では Nox4 タンパク質発現の増加が有意に抑制されていた ( $0.86 \pm 0.14$  倍、 $n = 4$ 、 $p < 0.01$  vs Ren 群) が、Hyd 群では抑制されていなかった ( $1.32 \pm 0.37$  倍、 $n = 4$ )。

腎臓におけるタンパク質カルボニルレベルは、Ren 群で WT 群と比較して有意に増加していた ( $0.34 \pm 0.08$  vs  $0.15 \pm 0.06$  nmol/mg、 $n = 4$ 、 $p < 0.01$ )。Olm 群ではその増加したカルボニル化タンパクレベルが減少していた ( $0.13 \pm 0.03$  nmol/mg、 $n = 4$ 、 $p < 0.01$  vs Ren 群) が、Hyd 群では減少していなかった ( $0.36 \pm 0.02$  nmol/mg、 $n = 4$ )。

結論：オルメサルタンは、1型アンジオテンシン受容体を抑制するだけでなく、ACE2/Ang(1-7)/Mas axis pathway の増強および酸化ストレス生成の抑制を介して、血圧とは無関係に尿アルブミン排泄および糸球体肥大を阻害することが示唆された。

※1 乙の場合、○○領域○○教育研究分野にかえて、所属の○○講座を記入すること。

※2 論文題目が英文の場合は ( ) 内に和訳を付記すること。