

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 市川 博章
指導教授氏名	富田 泰史
論文審査担当者	主 査 村上 学 副 査 萱場 広之 副 査 今泉 忠淳
(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)	
(論文審査の要旨) 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。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“アンジオテンシン変換酵素 2(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。 収縮期血圧は Ren-TG マウス(Ren)において、野生型マウス(WT) 比較し有意に上昇していた。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。Olm ならびに Hyd 投与により収縮期血圧はいずれも WT 群と同程度まで低下した。UAE は Olm 投与にて有意に減少したものの Hyd 投与では減少しなかった。Ren 群における ACE2 のタンパク質発現低下ならびに Mas 1 の遺伝子発現低下は Olm 投与により WT 群と同程度まで改善したものの Hyd 投与では改善しなかった。また、Olm 投与は NADPH oxidase 4 タンパク質発現の増加を有意に抑制したが、Hyd 投与では抑制されなかった。 以上より、Olm 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、血圧とは無関係に糸球体肥大および尿アルブミン排泄を阻害することが示唆された。 ACE2/Mas 系が腎障害を抑制することを示した研究であり、学位授与に値する。	
公表雑誌等名	International Heart Journal 2018, in press

※論文題目が英文の場合は () 内に和訳を付記する。

※論文審査の要旨は 900 字程度で本ページ 1 枚以内とする。

※論文審査の要旨の最後には、～「学位授与に値する。」と記入する。