

中村 太志 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

食塩/アルドステロンによる心臓の炎症と線維化促進の分子機序

-ASK1 を介する酸化ストレス亢進と組織レニン・アンジオテンシン系活性化の重要性-

(The molecular mechanism of aldosterone/salt-induced cardiac inflammation and fibrosis; critical role of the enhancement of cardiac oxidative stress and the activation of cardiac renin-angiotensin system, via apoptois signal-regulating kinase 1 (ASK1))

アルドステロンの非上皮組織における多面的な作用が注目されているが、直接的な心血管障害の分子機序は不明である。本研究は、MAPKKK のひとつである ASK1 のアルドステロン誘導性心血管障害における役割を *in vivo* にて検討したものである。

野生型マウス (C57BL/6) と ASK1 欠損マウス (ASK1^{-/-}) に 1% 食塩液を飲水させ、浸透圧ポンプを用いてアルドステロンを 4 週間持続注入し、心血管および腎系球体障害、炎症、酸化ストレス、およびレニン-アンジオテンシン (RA) 系への影響を検討した。(1) アルドステロン投与は心臓 ASK1 のリン酸化を亢進し、その下流分子 p38 を活性化させたが、ASK1 は、アルドステロン投与による血圧上昇やアルブミン尿増加、血中カリウム値の低下、心肥大に対し影響を示さなかった。一方、アルドステロン投与は冠動脈周囲や心筋間質でのマクロファージ浸潤、線維化を著明に増強し、MCP-1 や TGF- β 1、1 型コラーゲンの mRNA 発現を増強させたが、アルドステロンによるこれらの障害は低カリウム血症を補正しても ASK1^{-/-} で有意に減弱した。以上より、ASK1 の活性化は、血圧や腎障害、血中カリウム値に関係なく、食塩/アルドステロンによる心筋間質および冠動脈周囲の炎症や線維化に直接的に関与していることが示された。(2) アルドステロン投与は、心臓 NADPH オキシダーゼの活性とスーパーオキシド産生を増加し、心臓 ACE や AT1 受容体の mRNA および蛋白の発現増加を介し組織レニン・アンジオテンシン (RA) 系を活性化させたが、これらの増強効果は ASK1^{-/-} ですべて有意に減弱した。また、アルドステロン投与により誘導された NADPH オキシダーゼサブユニット Nox2 や Nox4 蛋白の発現増強のうち、Nox2 発現は ASK1^{-/-} で有意に減弱した。すなわち、ASK1 は、Nox2 を介した NADPH オキシダーゼ由来のスーパーオキシド産生増加と、ACE や AT1 受容体発現増強による局所 RA 系の活性化を介し、食塩/アルドステロンによる心血管障害に重要な役割を演じていることが示された。

審査の過程で、アルドステロンによる NADPH オキシダーゼの活性調節機序、臓器障害の組織および細胞局在、アルドステロンによる非ゲノム作用、アルドステロンブレイクスルーの機序、炎症と線維化のタイムコース、コルチゾールの関与、アルドステロンとアルブミン尿の関係、アルドステロンによる血管平滑筋の変化と腎臓障害、食塩の必要性などについて質疑応答がなされ、申請者から適切な解答と考察が得られた。

本研究は、食塩存在下のアルドステロンによって惹起される炎症と線維化の分子機序を明らかにし、また ASK1 が酸化ストレス亢進と組織 RA 系活性化を介しアルドステロンの心血管障害に重要な役割を演じていることを示した点で評価される。

審査委員長 腎臓内科学担当教授

高田 公夫

審査結果

学位申請者名：中村 太志

専攻分野：生体機能薬理学

学位論文題名：食塩/アルドステロンによる心臓の炎症と線維化促進の分子機序
-ASK1 を介する酸化ストレス亢進と組織レニン・アンジオテンシン系活性化の重要性-
(The molecular mechanism of aldosterone/salt-induced cardiac inflammation and
fibrosis; critical role of the enhancement of cardiac oxidative stress and the activation
of cardiac renin-angiotensin system, via apoptois signal-regulating kinase 1 (ASK1))

指導： 光山 勝慶 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成22年2月8日

審査委員長 腎臓内科学担当教授

高田 公夫

審査委員 代謝内科学担当教授

荒木 栄一

審査委員 分子遺伝学担当教授

尾池 雄一

審査委員 病態生化学担当教授

山形 和也