

## 名幸 久仁 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

アンジオテンシン II による高血圧性心臓傷害におけるASK1とVEGFの役割

(Critical role of ASK1 and VEGF in angiotensin II -induced hypertensive cardiac injury)

過剰なアンジオテンシン II が心傷害の原因となることはよく知られている。しかし、その詳細な分子的機序は明らかでない。本研究は高血圧性心臓傷害におけるアンジオテンシン II の作用機構について検討したものである。

ダール食塩高感受性ラット(DS ラット)を高食塩食で飼育し高血圧性心不全を発症させるモデルでは、アンジオテンシン II の産生増加により酸化ストレスが増加し心筋細胞に傷害が生じることが知られている。この病態モデルにおいて、アンジオテンシン II タイプ 1 型受容体拮抗薬であるイルベサルタン投与群、抗酸化薬であるテンポール投与群、血管拡張薬であるヒドララジン投与群に分け、4週間投与後の心臓組織における酸化ストレス、心臓組織内毛細血管密度、血管内皮アポトーシス、及び Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase (MAPKKK) のひとつである Apoptosis-Signal Regulating Kinase 1 (ASK1)と vascular endothelial growth factor (VEGF)の発現について比較検討した。高食塩負荷 DS ラットは、著明な心肥大・線維化、心臓組織の酸化ストレス増加、血管内皮細胞のアポトーシス増加、心臓組織内毛細血管密度の減少を伴う心筋虚血領域の増加を認めた。また、心臓組織における ASK1 活性は増加し、VEGF の発現は低下していた。イルベサルタンとテンポール投与群は、酸化ストレス産生抑制、血管内皮細胞アポトーシス減少、毛細血管密度低下抑制、心筋虚血領域増加の抑制を示した。また、ASK1 活性増加及び VEGF 発現低下も有意に抑制されていた。一方、ヒドララジン投与群は、他の 2 群と同程度の降圧効果を示したが、上述の評価項目において変化は認められなかった。以上より、イルベサルタンとテンポールの心保護作用は、その降圧効果によるものではないことが示唆された。次に、アンジオテンシン II の心傷害の機序に ASK1 活性増加と VEGF 発現低下が関わっている可能性が示唆されたため、野生型マウスと ASK1(-/-)マウスの血管内皮細胞を単離培養し、過酸化水素刺激による血管内皮細胞アポトーシスを検討した。ASK1 ノックアウトマウスではアポトーシスが有意に減少した。さらに、VEGF 投与により、過酸化水素刺激による細胞内の活性酸素種の発現及び ASK1 活性化が抑制され血管内皮細胞アポトーシスが有意に減少した。以上の結果より、申請者は、アンジオテンシン II は酸化ストレスを誘導し、その結果心筋における VEGF 産生抑制及び ASK1 活性化による内皮細胞のアポトーシスを誘導し、心筋組織内の毛細血管密度を低下させ、心筋虚血を誘発し心臓傷害をもたらすことを明らかにした。

審査の過程において、1)食塩負荷 DS ラットの体重減少と酸化ストレスとの関連性、2) 食塩負荷 DS ラットの肺重量増加の意義、3)心筋虚血の評価方法、4)心筋虚血と収縮障害の関係、5) 高血圧性心肥大から心不全への移行期に p53 が活性化する機序、6)ASK1 活性化の機序、7)DS ラットにおけるレニン・アンジオテンシン系、8)ED-1 抗体について、9)VEGF が ASK1 を抑制する機序、10)VEGF 抑制により高血圧を来す機序、11) 本研究の臨床的な意義、等々について質疑応答がなされ、申請者から概ね適切な解答と考察が得られた。

本論文は、高食塩食負荷 DS ラットにおける高血圧性心不全病態モデルを用いて、過剰なアンジオテンシン II が心傷害を誘導する分子病態機序の一端を明らかにし、酸化ストレス及び ASK1 活性化の抑制、VEGF 低下の抑制が高血圧性心不全病態の新規治療戦略になりうる可能性を示したものであり、学位の授与に値するものと評価した。

審査委員長 分子遺伝学担当教授

尾池 雄一

## 審査結果

学位申請者名： 名幸 久仁

専攻分野： 生体機能薬理学

学位論文題名： アンジオテンシンⅡによる高血圧性心臓傷害におけるASK1とVEGFの役割  
(Critical role of ASK1 and VEGF in angiotensin II-induced hypertensive cardiac injury)

指導： 光山 勝慶 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合： 本学位論文での再審査

可

不可

平成 24 年 1 月 4 日

審査委員長 分子遺伝学担当教授

尾池 雄一

審査委員 代謝内科学担当教授

荒木 菜一

審査委員 心臓血管外科学担当教授

川筋 道雄

審査委員 細胞情報薬理学担当教授

中西 宏之