

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 松田 晋

〔題名〕

アンジオテンシンIIはToll-likeレセプター4を介してMCP-1を活性化し、心肥大および心機能障害を惹起する

〔要旨〕

目的：アンジオテンシンII (Ang II) は酸化ストレスである活性酸素種を作り出し、心肥大を進行させるだけでなく心不全を惹起し、Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP-1) の発現も刺激する。一方、自然免疫に関与する Toll-like Receptor 4 (TLR4) も MCP-1 を活性化する。そこで今回我々は、Ang II 刺激による TLR4 の心機能障害へ関与を明らかにすることを目的に、Ang II 負荷高血圧モデルを用いて TLR4 の酸化ストレス、MCP-1 および心機能障害への影響について検討した。

方法：野生型マウスおよびTLR4欠損マウスを用いて、Ang II、ノルエピネフリン (NE) あるいはAng II と血圧を低下させない投与量に調整したAng II 受容体拮抗薬イルベサルタン (IRB) を併用投与するモデルを作成し、対照群とこれらの薬剤を投与する4群にランダムに分けてそれぞれ各薬剤を2週間それぞれ投与した。

結果：野生型マウスおよびTLR4欠損マウスともに、対照群と比較してAng II およびNE負荷により収縮期血圧が同様に上昇した ($P < 0.05$)。野生型マウスでは、Ang II は心肥大を惹起し、心筋内細動脈において血管再構築を進行させ、血管周囲の線維化を促進するとともに単球およびマクロファージの心臓への浸潤を誘導した ($P < 0.05$)。また、対照群と比較して、Ang II は左室拡張能を低下させるとともに左室収縮末期径も拡大させ ($P < 0.05$)、左室のNADPHオキシダーゼ活性を5倍亢進させて、活性酸素種含量とMCP-1も増加させた ($P < 0.05$)。一方、TLR4欠損型マウスでは、Ang II 負荷によるこれら指標への影響はほとんどなかった。また、野生型マウスでは、Ang II とIRB併用投与は、Ang II 単独投与と比較してこれらの変化を完全に抑制した。NE負荷群では、野生型マウスおよびTLR4欠損型マウスともに、これらの指標に対する影響はほとんどなかった。

結論：Ang II 負荷高血圧において、TLR4は酸化ストレスを増加させ、MCP-1を選択的に活性化させることで心肥大や心機能障害を惹起する可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用医工学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1385 号	氏 名	松田 晋
論文審査担当者	主査教授	廣野 公一	
	副査教授	小林 誠	
	副査教授	矢野 雅文	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) アンジオテンシン II は Toll like レセプター 4 を介して MCP-1 を活性化し、心肥大および心機能障害を惹起する			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Angiotensin II Activates MCP-1 and Induces Cardiac Hypertrophy and Dysfunction via Toll-like Receptor 4 (アンジオテンシン II は Toll like レセプター 4 を介して MCP-1 を活性化し、心肥大および心機能障害を惹起する)			
掲載雑誌名	Journal of Atherosclerosis and Thrombosis (2015年 3月 掲載予定)		
(論文審査の要旨) 目的：アンジオテンシン II (Ang II) は酸化ストレスである活性酸素種を作り出し、心肥大を進行させるだけでなく心不全を惹起し、Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) の発現も刺激する。一方、自然免疫に関与する Toll-like Receptor 4 (TLR4) も MCP-1 を活性化する。そこで今回我々は、Ang II 刺激による TLR4 の心機能障害へ関与を明らかにすることを目的に、Ang II 負荷高血圧モデルを用いて TLR4 の酸化ストレス、MCP-1 および心機能障害への影響について検討した。方法：野生型マウスおよび TLR4 欠損マウスを用いて、Ang II、ノルエピネフリン (NE) あるいは Ang II と血圧を低下させない投与量に調整した Ang II 受容体拮抗薬イルベサルタン (IRB) を併用投与するモデルを作成し、対照群とこれらの薬剤を投与する 4 群にランダムに分けてそれぞれ各薬剤を 2 週間それぞれ投与した。結果：野生型マウスおよび TLR4 欠損マウスともに、対照群と比較して Ang II および NE 負荷により収縮期血圧が同様に上昇した (P<0.05)。野生型マウスでは、Ang II は心肥大を惹起し、心筋内細動脈において血管再構築を進行させ、血管周囲の線維化を促進するとともに単球およびマクロファージの心臓への浸潤を誘導した (P<0.05)。また、対照群と比較して、Ang II は左室拡張能を低下させるとともに左室収縮末期径も拡大させ (P<0.05)、左室の NADPH オキシダーゼ活性を 5 倍亢進させて、活性酸素種含量と MCP-1 も増加させた (P<0.05) 一方、TLR4 欠損型マウスでは、Ang II 負荷によるこれら指標への影響はほとんどなかった。また、野生型マウスでは、Ang II と IRB 併用投与は、Ang II 単独投与と比較してこれらの変化を完全に抑制した。NE 負荷群では、野生型マウスおよび TLR4 欠損型マウスともに、これらの指標に対する影響はほとんどなかった。結論：Ang II 負荷高血圧において、TLR4 は酸化ストレスを増加させ、MCP-1 を選択的に活性化させることで心肥大や心機能障害を惹起する可能性が示唆された。(760 字)			
本論文は、TLR4 は Ang II 負荷高血圧における酸化ストレスの増加に関与し得ること、そして Ang II 負荷高血圧において選択的に MCP-1 を活性化し、心臓肥大および機能不全を引き起こすことを実証した。これらの結果は、Ang II により誘発される心肥大と機能不全における TLR4 の因果的役割の最初の根拠となりうる。ゆえに TLR4 の阻害は、高血圧を有する患者において高血圧、心肥大および不全を阻害する新規な治療的アプローチを構成し得る可能性を示したものであり、学位論文として価値あるものと認めた。			

備考 審査の要旨は 800 字以内とすること。