

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 中島 忠亮

〔題名〕

TLR4 is a critical regulator of angiotensin II-induced vascular remodeling: the roles of extracellular SOD and NADPH oxidase

(TLR4はアンジオテンシンIIによる血管リモデリングにextracellular SODおよびNADPHオキシダーゼを介して重要な役割を果たす)

〔要旨〕

Toll-like receptor 4 (TLR4) とアンジオテンシンII (AngII) は活性酸素種 (ROS) の産生を介して血管リモデリングを来すことが示されている。AngIIはまた抗酸化酵素であるextracellular superoxide dismutase (ecSOD) の産生を促す。しかし、AngIIによるROSの産生、血管リモデリングと高血圧において、TLR4の役割は不明である。TLR4機能が欠損したマウスに血圧上昇を来さない用量でAngIIを持続投与したところ、血管リモデリングが明らかに抑制された。また、TLR4機能欠損マウスにAngIIを持続投与したところROS含量とNADPHオキシダーゼ活性の上昇は明らかに低値であった。同様の効果は野生型マウス (WT) にAngII タイプ1 (AT1) 受容体拮抗薬であるイルベサルタンを投与しても得られたが、TLR4機能欠損マウスにイルベサルタンを投与しても結果に変化は生じなかった。興味深いことに、AngII投与によるecSODの発現および活性の上昇は、炎症惹起性ケモカインであるMCP-1が抑制されているにもかかわらず、WTよりもTLR4機能欠損マウスで顕著であった。重要な点は、AngIIによる血管リモデリングはNADPHオキシダーゼ活性、ROS含量とMCP-1の発現量に相互関係があることである。また、ROSの産生増加を生じずに血圧上昇のみを来すノルエピネフリンを投与したところ、WTでは明らかな血管リモデリングは生じなかった。これらの結果から、本研究系では、ROS含量の増加は血管リモデリングの促進に必要であるが、血圧上昇には必要ないことが示唆された。本研究の結果、TLR4がecSODの産生および活性を抑制し、NADPHオキシダーゼを活性化することでAngIIによるROS含量を調整する中心的な役割を果たし、炎症を惹起することで血管リモデリングを促進にすることが示唆された。

作成要領

1. 要旨は、日本語で800字以内、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

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 1428 号	氏 名	中島 忠亮
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	
<p>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。)</p> <p>TLR4 is a critical regulator of angiotensin II-induced vascular remodeling: the roles of extracellular SOD and NADPH oxidase (TLR4 はアンジオテンシン II による血管リモデリングに extracellular SOD および NADPH オキシダーゼを介して重要な役割を果たす)</p>			
<p>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。)</p> <p>TLR4 is a critical regulator of angiotensin II-induced vascular remodeling: the roles of extracellular SOD and NADPH oxidase (TLR4 はアンジオテンシン II による血管リモデリングに extracellular SOD および NADPH オキシダーゼを介して重要な役割を果たす)</p> <p>掲載雑誌名 Hypertension Research Online published first. 2015 Apr 9. doi: 10.1038/hr.2015.55 (2015 年掲載予定)</p>			
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>Toll-like receptor 4 (TLR4) とアンジオテンシン II (AngII) は活性酸素種 (ROS) の産生を介して血管リモデリングを来すことが示されている。AngII はまた抗酸化酵素である extracellular superoxide dismutase (ecSOD) の産生を促す。しかし、AngII による ROS の産生、血管リモデリングと高血圧において、TLR4 の役割は不明である。TLR4 機能が欠損したマウスに血圧上昇を来さない用量で AngII を持続投与したところ、血管リモデリングが明らかに抑制された。また、TLR4 機能欠損マウスに AngII を持続投与したところ ROS 含量と NADPH オキシダーゼ活性の上昇は明らかに低値であった。同様の効果は野生型マウス (WT) に AngII タイプ 1 (AT1) 受容体拮抗薬であるイルベサルタンを投与しても得られたが、TLR4 機能欠損マウスにイルベサルタンを投与しても結果に変化は生じなかった。興味深いことに、AngII 投与による ecSOD の発現および活性の上昇は、炎症惹起性ケモカインである MCP-1 が抑制されているにもかかわらず、WT よりも TLR4 機能欠損マウスで顕著であった。重要な点は、AngII による血管リモデリングは NADPH オキシダーゼ活性、ROS 含量と MCP-1 の発現量に相互関係があることである。また、ROS の産生増加を生じずに血圧上昇のみを来すノルエピネフリンを投与したところ、WT では明らかな血管リモデリングは生じなかった。これらの結果から、本研究系では、ROS 含量の増加は血管リモデリングの促進に必要であるが、血圧上昇には必要ないことが示唆された。本研究の結果、TLR4 が ecSOD の産生および活性を抑制し、NADPH オキシダーゼを活性化することで AngII による ROS 含量を調整する中心的な役割を果たし、炎症を惹起することで血管リモデリングを促進にすることが示唆された。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			