

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 岡本 匡史

〔題名〕

「アンジオテンシンIIはTLR4存在下でAT1受容体を介して酸化ストレスを増加し、炎症を惹起して糸球体硬化をより促進させる」

〔要旨〕

背景・目的：アンジオテンシンII (AngII) はAngIIタイプ1受容体 (AT1) を介して活性酸素種 (ROS) を産生し、糸球体硬化を惹起する。一方、Toll-like Receptor 4 (TLR4) は各種腎疾患において、炎症を惹起し腎障害をさらに進行させる。しかし、AngIIによる糸球体硬化におけるTLR4の役割はいまだ不明である。そこで本研究では、AngII負荷高血圧において、酸化ストレス、糸球体硬化とTLR4の関係について検討した。

方法：野生型 (Balb/c, WT) とTLR4機能欠損 ($TLR4^{lps-d}$) マウスにAngIIとノルエピネフリン (NE) をそれぞれ投与し、併せて血圧に影響を与えない低用量イルベサルタン (IRB) をAngIIに追加投与したモデルを作製した。メサンギウム基質量、ROS含量、NADPH oxidase のコンポーネント ($p22^{phox}$ と $p47^{phox}$)、Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) の発現とマクロファージの浸潤を解析した。

結果：WTと $TLR4^{lps-d}$ 対照群は、それぞれの測定項目に差はなく、AngIIとNEは同様に収縮期血圧を上昇させた ($P<0.05$)。WTでは、AngIIはメサンギウム基質を増生し、ROS含量、 $p22^{phox}$ 、 $p47^{phox}$ とMCP-1発現量及び糸球体へのマクロファージの浸潤を増加させたが ($P<0.05$)、IRBはこれらの変化を抑制した。一方 $TLR4^{lps-d}$ では、AngIIによる各指標の増加がWTと比べて抑制され、対照群と差がなかった ($P<0.05$)。一方、NEは、WT、 $TLR4^{lps-d}$ ともに対照群と差がなかった。

結語：AngIIは、TLR4機能存在下でAT1受容体を介して糸球体の酸化ストレスを亢進し、炎症を惹起することで、糸球体硬化をさらに促進させ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 1434 号	氏 名	岡本 匡史
論文審査担当者	主査教授	濱野 公一	
	副査教授	白澤 文吾	
	副査教授	矢野 雅文	
学位論文題目 (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 TLR4 存在下で AT1 受容体を介して酸化ストレスを増加し、糸球体硬化をより促進させる			
学位論文の関連論文題目 (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 Increases Oxidative Stress and Induces Glomerular Sclerosis via Toll-like Receptor 4 (アンジオテンシン II は TLR4 存在下で AT1 受容体を介して酸化ストレスを増加し、糸球体硬化をより促進させる)			
掲載雑誌名 The Bulletin of the Yamaguchi Medical School Vol 63 (2016 年 6 月 掲載予定)			
(論文審査の要旨) アンジオテンシン II (AngII) は AngII タイプ 1 受容体 (AT1) を介して活性酸素種 (ROS) を産生し、糸球体硬化を惹起する。一方、Toll-like Receptor 4 (TLR4) は各種腎疾患において、炎症を惹起し腎障害をさらに進行させる。しかし、AngII による糸球体硬化における TLR4 の役割はいまだ不明である。そこで本研究では、AngII 負荷高血圧において、酸化ストレス、糸球体硬化と TLR4 の関係について検討した。 野生型 (Balb/c, WT) と TLR4 機能欠損 (TLR4 ^{lps-d}) マウスに AngII とノルエピネフリン (NE) をそれぞれ投与し、併せて血圧に影響を与えない低用量イルベサルタン (IRB) を AngII に追加投与したモデルを作製した。メサンギウム基質量、ROS 含量、NADPH oxidase のコンポーネント (p22 ^{phox} と p47 ^{phox})、Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) の発現とマクロファージの浸潤を解析した。 WT と TLR4 ^{lps-d} 対照群は、それぞれの測定項目に差はなく、AngII と NE は同様に収縮期血圧を上昇させた (P<0.05)。WT では、AngII はメサンギウム基質を増生し、ROS 含量、p22 ^{phox} 、p47 ^{phox} と MCP-1 発現量及び糸球体へのマクロファージの浸潤を増加させたが (P<0.05)、IRB はこれらの変化を抑制した。一方 TLR4 ^{lps-d} では、AngII による各指標の増加が WT と比べて抑制され、対照群と差がなかった (P<0.05)。一方、NE は、WT、TLR4 ^{lps-d} ともに対照群と差がなかった。 AngII は、TLR4 機能存在下で AT1 受容体を介して糸球体の酸化ストレスを亢進し、炎症を惹起することで、糸球体硬化をさらに促進させる可能性が示唆された。 本論文は AngII による糸球体硬化における TLR4 の役割について詳細に検討したものであり、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。			