

学位論文抄録

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))

中村 太志

熊本大学大学院医学教育部博士課程 病態制御学専攻 生体機能薬理学

指導教員

光山 勝慶 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程 医学専攻 生体機能薬理学

学位論文抄録

【目的】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。今回、Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase (MAPKKK)のひとつである apoptosis-signal regulating kinase 1 (ASK1)の、アルドステロン誘導性心血管障害における役割を検討した。

【方法】野生型マウスと ASK1 ノックアウトマウス(ASK1^{-/-})に 1%食塩水を飲水投与し、それぞれのマウスをコントロール群、アルドステロン投与群、アルドステロン投与+塩化カリウム補充群の3群に分けた。浸透圧ポンプを用いて生理食塩水あるいはアルドステロンを4週間持続注入後、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)系への影響を比較検討した。

【結果】アルドステロンの投与により血圧上昇やアルブミン尿排泄量の増加、血中カリウム値の低下を認めたが、野生型マウスと ASK1^{-/-}間に有意差はなく、アルドステロンによる高血圧、腎障害、低カリウム血症への ASK1 の関与は小さかった。また、ASK1 はアルドステロンによる心肥大にも影響を示さなかった。一方、野生型マウスでは、アルドステロン投与により心臓 ASK1 のリン酸化が亢進し、その下流分子 p38 も活性化された。さらに、アルドステロン投与により冠動脈周囲や心筋間質でのマクロファージ浸潤、線維化の著明な増強がみられ、MCP-1 や TGF- β 1、1型コラーゲンの mRNA 発現の増加を認めたが、アルドステロンによるこれらの障害は野生型マウスと比べ ASK1^{-/-}で著明に減少した。また、カリウム補充により低カリウム血症を補正することでもこれらの障害は一部改善したが、アルドステロンによる心血管障害はやはり同様に ASK1^{-/-}で減弱した。以上から、血圧や腎障害、血中カリウム値とは独立し、ASK1 は食塩/アルドステロンによる心血管での炎症や繊維化の促進機序に直接的に関与していることがわかった。次に、アルドステロンによる心血管障害と関連の深い NADPH オキシダーゼや組織 RA 系に注目し、ASK1 との関連性を検討した。野生型マウスでは、アルドステロン投与により心臓 NADPH オキシダーゼ活性化を介するスーパーオキシドの著明な増加と、心臓の ACE や AT1 受容体の mRNA および蛋白の著明な発現増加を認めたが、これらの増加はすべて ASK1^{-/-}で有意に減少した。また、野生型マウスでは、アルドステロン投与により NADPH オキシダーゼサブユニット Nox2 や Nox4 蛋白の発現増加がみられたが、ASK1^{-/-}において Nox2 の発現は著明に減少した。すなわち、食塩/アルドステロンによる心臓での酸化ストレス亢進と局所 RA 系活性化にも ASK1 の強い関与が示唆された。

【結論】(1) 食塩/アルドステロンによる心臓の間質および冠動脈周囲における炎症、線維化の機序に ASK1 の活性化が関与している。(2) 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 受容体の upregulation 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をはじめて明らかにした。