

(乙)

学位論文抄録

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)

名 幸 久 仁

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] アンジオテンシンⅡによる心傷害には酸化ストレスが重要な役割を果たしていることが知られている。しかし、その詳細な分子的機序は明らかでない。今回、我々はアンジオテンシンⅡによる心臓傷害について、酸化ストレス及び冠血管に対する作用に着目し、その意義について検討した。

[方法] <実験 1> 高血圧性心不全モデル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、イルベサルタン (angiotensin type I receptor blocker) 投与群、抗酸化薬のテンポール (superoxide dismutase 様物質) 投与群、ヒドララジン (血管拡張薬) 投与群に分け 4 週間投与後、心臓における酸化ストレス、冠毛細血管密度、血管内皮アポトーシス、Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase (MAPKKK) のひとつである Apoptosis-Signal Regulating Kinase 1 (ASK1)、vascular endothelial growth factor (VEGF) について比較検討した。<実験 2> VEGF と ASK1 の血管内皮アポトーシスへの関わりを検討するために、野生型マウスと ASK1(-/-)マウスの血管内皮細胞を単離培養し比較検討した。

[結果] <実験 1> DS ラットは食塩負荷を行うと著明な心肥大・線維化を来し、心臓の酸化ストレスが増加するが、更に、冠血管内皮のアポトーシスが著明に増加し、冠毛細血管密度が減少し心筋細胞の虚血面積が増加していた。イルベサルタンとテンポールは、上述の酸化ストレス産生を抑制し、冠血管の内皮アポトーシス、冠毛細血管密度低下、心筋虚血を改善した。また、DS ラットの心臓では ASK1 の活性が増加し、一方 VEGF の発現は著明に低下していた。イルベサルタンとテンポールは、ASK1 の活性増加、VEGF の発現低下も有意に抑制していた。すなわち、DS ラットの心臓では、冠内皮アポトーシス・冠毛細血管密度低下に伴う心筋虚血が惹起されており、アンジオテンシンⅡと酸化ストレスがそれ関与していること、その分子的機序として ASK1 と VEGF が関与することが示唆された。一方、ヒドララジンは同程度の降圧効果を示したにもかかわらず、上述のような心保護作用を示さなかった。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と考えられた。

<実験 2> 野生型マウスに比べて ASK1 ノックアウトマウスでは過酸化水素刺激による血管内皮アポトーシスが有意に減少していた。また、VEGF 投与により、ASK1 活性化が抑制され、血管内皮アポトーシスも抑制された。

[結論] 著明な心肥大・心線維化を来した DS ラットにおいて、アンジオテンシンⅡは酸化ストレスを介して、心筋の VEGF を抑制し、ASK1 を活性化させる。この結果として、アンジオテンシンⅡは冠内皮アポトーシスを引き起こし、冠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。