

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 川 人 浩 之

主論文 1編

Periaortic adipose tissue-specific activation of the renin-angiotensin system contributes to atherosclerosis development in uninephrectomized apoE^{-/-} mice
American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology 305:H667-675, 2013

審 査 結 果 の 要 旨

慢性腎臓病は心血管イベントの独立した危険因子であると報告されているが、軽度の腎機能障害による初期の動脈硬化進展機序は十分に明らかになっていない。近年血管周囲脂肪組織が血管のリモデリングや動脈硬化形成に重要な役割を担っていることが明らかにされているものの、慢性腎臓病による動脈硬化進展に血管周囲脂肪組織がどの様に関与するかはわかっていない。腎機能障害に関連する動脈硬化進展メカニズムにおける血管周囲脂肪組織の役割を検討した。

申請者らはまず軽度腎機能障害モデルとして8週齢の雄のアポE欠損マウスに片腎摘出手術を行い高コレステロール食を12週齢より負荷した。胸部大動脈の動脈硬化病変が16週齢では同等であったものの20週齢では片腎摘出群で有意に増悪していることを示した。

次に申請者らは片腎摘出による血管周囲脂肪組織のアディポサイトカインの遺伝子発現の変化を評価した。炎症性サイトカイン/ケモカインであるTNF- α , MCP-1, IL-6は両群間で差を認めなかったもののアンジオテンシノーゲンの遺伝子発現と血管周囲脂肪組織アンジオテンシン II 濃度は片腎摘出群で有意に増加していた。白色脂肪組織では同様の変化は認めずレニンアンジオテンシン系の亢進は血管周囲脂肪組織特異的と考えられた。

また申請者らは血管周囲脂肪組織に浸潤する炎症性細胞を評価したところ単球、マクロファージの集積は両群間で有意差を認めず、血管周囲脂肪組織にてレニンアンジオテンシン系を亢進させているのは炎症性細胞ではなく脂肪細胞であることが示唆された。

血管周囲脂肪組織におけるアンジオテンシノーゲンの遺伝子発現を亢進させる物質のなかで申請者らはインスリンに着目した。腎機能障害ではインスリン抵抗性のために血漿インスリン濃度が上昇することが数々の動物実験と臨床研究により報告されている。申請者らのモデルでは空腹時の血漿インスリン濃度は両群間で差はなかったもののHOMA-IR指数は16週齢時の片腎摘出群において有意に高値であった。腹腔内糖負荷試験では血糖は両群間で同等であったが血漿インスリン、C-ペプチド濃度は糖負荷60分後の時点で片腎摘出群で有意に高値であった。このことより片腎摘出群のインスリン抵抗性を糖負荷後の迅速なインスリン分泌増加にて代償していることが示唆された。

続いて申請者らは血管周囲脂肪前駆細胞の培養実験にてインスリン刺激を行いアンジオテンシノーゲンの遺伝子発現の変化を評価した。インスリン刺激により、脂肪細胞の分化マーカーであるPPAR γ の発現増加にともなってアンジオテンシノーゲンの遺伝子発現も亢進した。

これらより慢性腎臓病ではインスリン抵抗性による高インスリン血症から血管周囲脂肪組織特異的なレニンアンジオテンシン系の亢進が惹起され動脈硬化が進展することが示唆された。

以上が本論文の要旨であるが、慢性腎臓病における動脈硬化進展機序の一端を明らかにした点で、医学上価値のある研究と認める。

平成 28 年 9 月 15 日

審査委員 教授 佐 和 貞 治 ㊦

審査委員 教授 伊 東 恭 子 ㊦

審査委員 教授 福 井 道 明 ㊦