

佐藤修身 論文内容の要旨

主 論 文

Fibrotic response to angiotensin is blunted in the kidney, but not in the heart, in insulin-sensitive long-lived transgenic dwarf rats

インスリン感受性亢進長寿ラットではアンジオテンシンⅡ投与における
腎線維化が抑制されていた

佐藤 修身、芦澤 直人、大津留 晶、今西 亮、河野 浩章、瀬戸 信二、
山下 俊一、下川 功、矢野 捷介

International Journal of Molecular Medicine(in press)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻

(主任指導教員：矢野 捷介教授)

緒言

Antisense Growth hormone (GH) の過剰発現にて GH-IGF-1 を抑制したラットでは、長寿であり、心血管イベントや腎不全の発症が抑えられており、小型でインスリン感受性が亢進していることが確認されている。インスリン感受性の低下は高血圧や糖尿病などの病因として挙げられているが、インスリン感受性亢進モデルにおいては、心血管障害や腎障害にどう影響するのかがよく検討されていない。

また、アンジオテンシンⅡ (AngⅡ) は、インスリン感受性を低下させる成長因子であることは広く認識されており、AngⅡによる血圧の上昇と心血管への組織障害は、インスリン抵抗性高血圧ラットにおいても確認されている。

インスリン感受性亢進ラットでは、心血管イベントや腎不全発症を抑制し長寿となっているが、それは AngⅡに対する各臓器の反応性が低下している可能性が考えられる。そのため、今回我々は AngⅡの慢性効果を検討するためにこのインスリン感受性亢進ラットとコントロールラットの2群において心臓と腎臓における組織障害と血管反応を比較した。

対象と方法

Antisense GH の過剰発現にて GH-IGF-1 を抑制したラットのうち、ヘテロ型のラットをトランスジェニックラットとして用い、コントロールとの比較を行った。16 週齢のラットに皮下移植浸透圧ポンプを用いて、Ang II を持続注入し、4 週後に血圧と心拍数、体重等を測定し、心エコーで心機能評価を行ってから心臓、腎臓等の組織を回収した。その組織の染色を行い、各臓器の線維化を比較し、併せて RNA を抽出して解析を行った。

結果

トランスジェニックラットとコントロールラットを比較して Ang II 投与による昇圧反応性、心筋肥大に有意差は認めなかったが、臓器の線維化に関しては心臓においては 2 群間で差は認めなかったが、腎臓においてはトランスジェニックラットにおいて有意に線維化が抑制されていた。また、RT-PCR にて腎臓におけるトランスジェニックラットとコントロールラットの TGF- β 1 の発現を比較したところ、トランスジェニックラットの TGF- β 1 の発現が有意に低下していた。

考察

今回の我々の検討にてインスリン感受性亢進ラットでは、Ang II 投与での腎線維化が TGF- β の経路を介して著明に抑制されていたことが確認された。Ang II 投与における臓器障害に関して、このように心臓と腎臓において相違を認めたメカニズムに関しては現時点では明らかではないが、アンジオテンシンレセプターの各臓器における相違が、外因性の Ang II からの臓器障害の程度の差を惹き起こしたのではないかと考えられた。また、Ang II はインスリン、IGF-1 受容体以下のシグナル伝達とも直接的に関与することからインスリン感受性亢進によるインスリン、IGF-1 受容体以下のシグナル伝達の修飾が、臓器によっても異なる可能性があるのかもしれない。今後はインスリン、IGF-1 受容体以下のシグナル伝達に関しての心臓と腎臓における相違を各蛋白レベルで確認していく必要があると考えられる。我々の今回の検討を臨床に当てはめるならば、いわゆる生活習慣病の中核をなすと思われる Ang II 過剰状態による腎障害の進行を GH の抑制によって軽減する可能性があるということが確認された。