

Angiotensin II type 1 receptor expression in astrocytes is upregulated leading to increased mortality in mice with myocardial infarction-induced heart failure

伊勢川, 健吾

<https://hdl.handle.net/2324/1500573>

出版情報：九州大学, 2014, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



氏 名：伊勢川 健吾

論 文 名：Angiotensin II type 1 receptor expression in astrocytes is upregulated leading to increased mortality in mice with myocardial infarction-induced heart failure

(アストロサイトのアンジオテンシンⅡ1型受容体発現は心筋梗塞により生じる心不全マウスにおいて増加しており死亡率増加につながる)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

中枢性交感神経出力の亢進は心筋梗塞後心不全の左室リモデリングや予後を悪化させる。従来の研究では、脳幹部のアンジオテンシンⅡ1型受容体(AT1受容体)の活性化が神経性AT1受容体増加による交感神経興奮につながることを示唆してきた。しかし、最近の研究では神経活動を修飾することに関してアストロサイトの重要性が示されているが、アストロサイトの変化が心不全における中枢性交感神経出力に影響を与えるか否かについては不明である。正常な状態では、アストロサイトにおいてAT1受容体の発現は弱い。我々は、アストロサイトのAT1受容体は心不全で増加しており、近隣の神経細胞活動を修飾し交感神経出力を増強しているという仮説を立てた。本研究では、アストロサイト特異的にAT1受容体をターゲットとして欠損させることによってアストロサイトのAT1受容体が中枢性交感神経出力亢進に鍵となる役割を果たしており、心筋梗塞後心不全の左室リモデリングや予後に影響を与えているか否かを検討した。Cre-LoxPシステムを用いて、グリア細胞線維性酸性タンパク質(GFAP)特異的AT1受容体ノックアウト(GFAP/AT1RKO)マウスを作成した。交感神経活性の指標としての24時間尿中ノルエピネフリン排泄量は、対照心筋梗塞後マウスよりGFAP/AT1RKO心筋梗塞後マウスにおいて有意に低下していた。左室径および心重量は、対照心筋梗塞後マウスよりGFAP/AT1RKO心筋梗塞後マウスにおいて有意に小さかった。予後は、対照心筋梗塞後マウスに比べGFAP/AT1RKO心筋梗塞後マウスにおいて有意に改善した。我々の知見は、AT1受容体の発現は心筋梗塞後心不全において脳幹部アストロサイトで増加しており、このことが交感神経活性化を介して左室リモデリングおよび予後を悪化させることを示している。したがって、神経性AT1受容体に加えてアストロサイトのAT1受容体が心不全における中枢性交感神経出力を増強するのに重要な役割を果たしているようである。