

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）



(別紙様式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				
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	北園 孝成	
	副 査	九州大学	教授	笹栗 俊之	
	副 査	九州大学	教授	岩城 徹	

論 文 審 査 の 結 果 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。申請者は、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。以上の知見は、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と考えられた。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行い、おおむね適切な回答を得たが、さらに議論を深めるために調査委員合議の結果、宿題を課したところ、満足する回答を得られた。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。