

Attenuation of Angiotensin II-Induced Hypertension in BubR1 Low - Expression Mice Via Repression of Angiotensin II Receptor 1 Overexpression

青柳, 幸彦

<https://hdl.handle.net/2324/4474960>

出版情報 : 九州大学, 2020, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : (c) 2019 The Authors. Published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wiley. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

(別紙様式2)

氏名	青柳 幸彦			
論文名	Attenuation of Angiotensin II-Induced Hypertension in BubR1 Low - Expression Mice Via Repression of Angiotensin II Receptor 1 Overexpression			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	筒井 裕之
	副査	九州大学	教授	小田 義直
	副査	九州大学	教授	塩瀬 明

論文審査の結果の要旨

【背景】アンジオテンシンⅡ(AngⅡ)は、腎近位尿細管細胞のAGTR1(AngⅡreceptor type 1)を介して高血圧や組織障害を引き起こす。また、AngⅡは腎細胞において、NADPH oxidaseを介してDNA損傷も引き起こす。

BubR1(Budding uninhibited by benzimidazole-related 1)は、有糸分裂チェックポイントとしての作用を有する多機能なキナーゼである。BubR1発現は、in vitroでは平滑筋細胞においてAngⅡにより発現が増加するが、生体におけるBubR1発現とAngⅡへの応答との関連は不明瞭である。

【方法】本研究では、24週齢のBubR1低発現マウス(BubR1L/Lマウス)と同週齢の野生型マウス(BubR1+/+マウス)を用い、AngⅡ刺激への反応の違いを観察した。【結果】BubR1L/LマウスではBubR1+/+マウスに比して、AngⅡ刺激誘導性の収縮期血圧上昇が抑制された。また、腎血管周囲の線維化も抑制された。免疫染色ではAngⅡ刺激によるAGTR1発現がBubR1低発現マウスで抑制された。申請者らはAngⅡ応答におけるBubR1の役割を調べるため、AGTR1やNox4の発現レベルを評価した。腎近位尿細管細胞を用いたin vitro実験では、BubR1を標的としたsiRNAで発現を低下させた細胞で、AngⅡ刺激によるAGTR1の過剰発現が抑制され、同様にAngⅡ刺激に伴うNox4やJNK(Jun N-terminal kinase)の発現上昇も抑制された。

【結語】AngⅡ誘導性の血圧上昇は、BubR1とNox4発現の上昇を介した腎臓におけるAGTR1の過剰発現によって引き起こされている。

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ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。

なお本論文は共著者10名であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。