

Cardiac and renal protective effects of 2,5-dimethylcelecoxib in angiotensin II and high-salt-induced hypertension model mice

山本, 美佐紀

<https://hdl.handle.net/2324/4474998>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏 名：山本 美佐紀

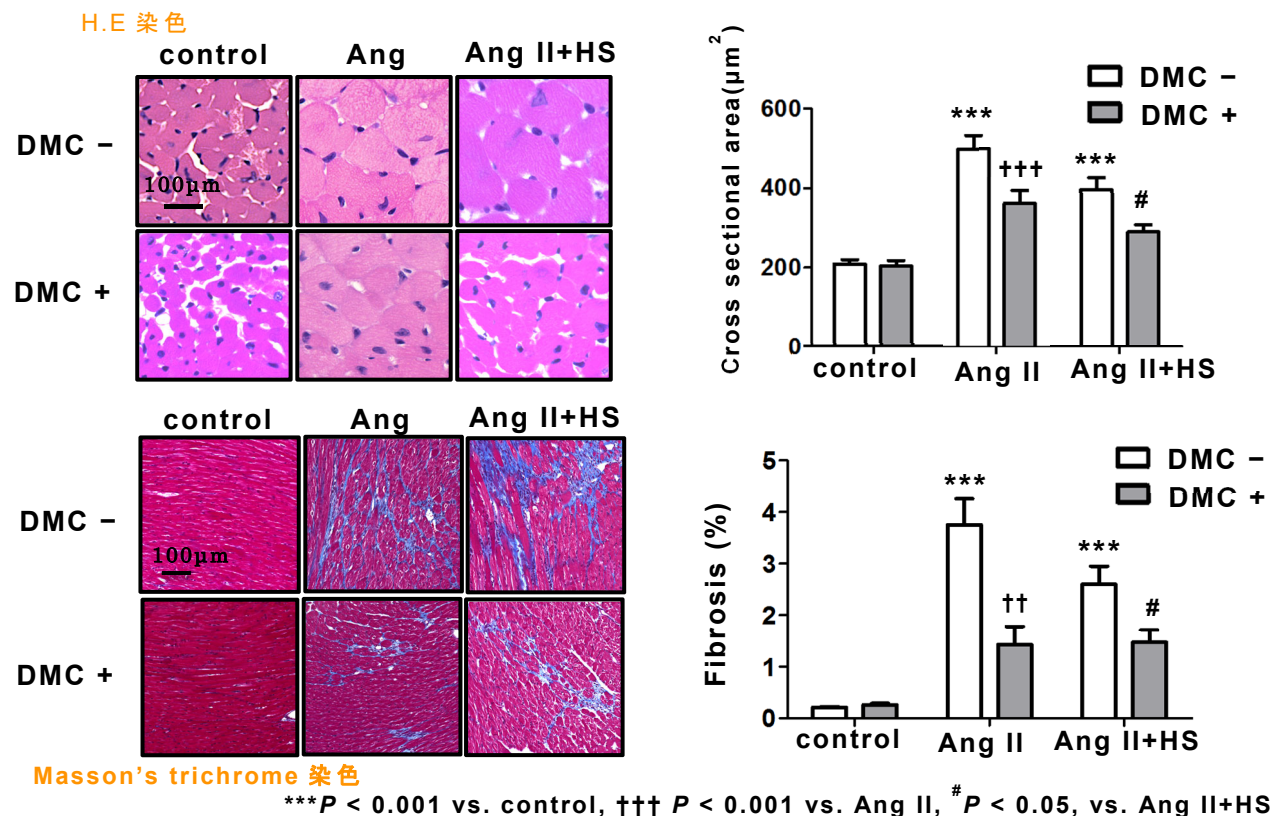
論 文 名：Cardiac and renal protective effects of 2,5-dimethylcelecoxib in angiotensin II and high-salt-induced hypertension model mice

(アンジオテンシンⅡと高食塩負荷による高血圧モデルマウスにおける
2,5-ジメチルセレコキシブの心臓・腎臓保護効果)

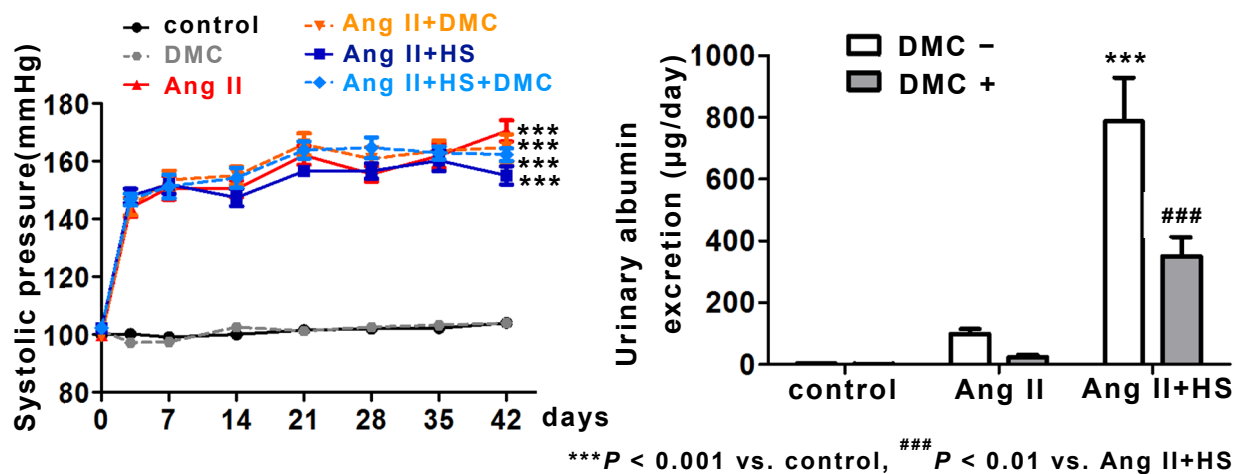
区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

我々は以前、シクロオキシゲナーゼⅡを抑制しないセレコキシブの誘導体である 2,5-ジメチルセレコキシブ (DMC) がサルコメア遺伝子突然変異や左室圧負荷、 β アドレナリン受容体刺激による心臓リモデリングを抑制することを報告した。この効果は標準的 Wnt/ β -catenin シグナル伝達を抑制することにより仲介され、慢性腎臓病(CKD)や慢性心不全の発展に重要な役割を果たしていることが示されている。我々はこの研究においてアンジオテンシンⅡと高塩分負荷による高血圧モデルマウスにおける心臓リモデリングと腎障害に対する DMC の効果について調査した。DMC-celecoxib はアンジオテンシンⅡと高塩分負荷による心肥大、心臓の線維化を抑制した。

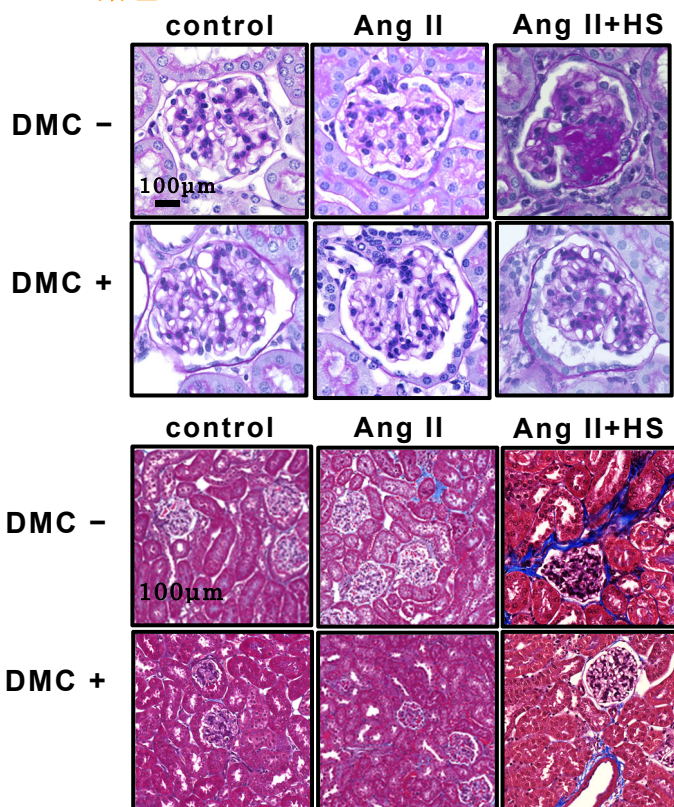


また、DMC は高血圧モデルマウスの血圧を変動させることなく尿中アルブミン量を明らかに減少させた。

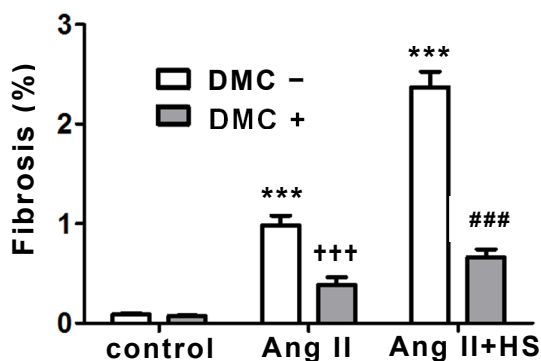
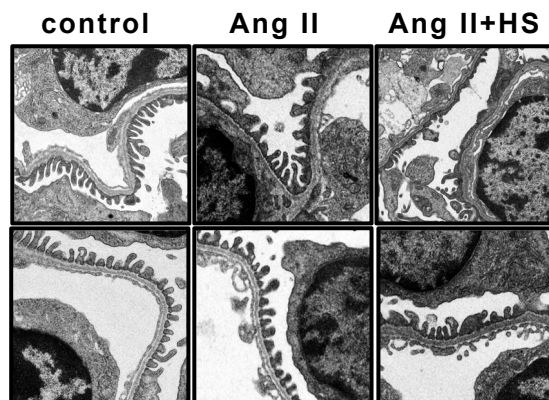


さらに、DM-celecoxib はアンギオテンシンⅡと高塩分負荷されたマウスの腎臓において尿細管上皮細胞(ポドサイト)傷害、糸球体硬化や間質の線維化を抑制した。

PAS 染色



電子顕微鏡検査



Masson's trichrome 染色

*** $P < 0.001$ vs. control, ††† $P < 0.001$ vs. Ang II, ### $P < 0.01$ vs. Ang II+HS

DM-celecoxib は心臓・腎臓において Akt のリン酸化レベルを減少させ、GSK3 を活性化させることにより Wnt/ β -catenin シグナル伝達を抑制させた。これらの結果は DM-celecoxib は高血圧性の心・腎疾患のある患者に有用であることを示している。