

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)



(別紙様式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			
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	塩瀬 明
	副 査	九州大学	教授	今井 猛

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

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canonical Wnt/ β -catenin シグナル伝達を抑制することによって起こることを示した。canonical Wnt/ β -catenin シグナル伝達は慢性腎臓病(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。それゆえ、申請者らはこの研究においてアンギオテンシンⅡまたはアンギオテンシンⅡと高食塩負荷による高血圧モデルマウスにおける心臓リモデリングと腎障害に対する2,5-ジメチルセレコキシブの効果について検討した。2,5-ジメチルセレコキシブは心臓リモデリングを抑制し、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、2,5-ジメチルセレコキシブはアンギオテンシンⅡと高食塩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。2,5-ジメチルセレコキシブは心臓・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canonical Wnt/ β -catenin シグナル伝達を抑制させた。2,5-ジメチルセレコキシブは、EMT(上皮間葉転換)の主要な転写因子でありcanonical Wnt/ β -cateninシグナル伝達のターゲット遺伝子でもあるsnailのタンパク質発現もまた減少させた。これらの結果は2,5-ジメチルセレコキシブは高血圧性の心・腎疾患を有する患者に有用であることを示している。

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。