

学位論文抄録

高食塩負荷による心血管病変は、ASK1欠損により軽減される
(Apoptosis signal-regulating kinase 1 deficiency effaces
cardiovascular injuries induced by high-salt diet)

片岡 恵 一 郎

指導教員

光山 勝慶 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻生体機能薬理学

学位論文抄録

【目的】 食塩の過剰摂取と心血管イベントと関わりは古くから指摘されているが、その詳細なメカニズムは未だ不明な点が多い。本研究では、正常血圧のマウスにおける高食塩負荷による心血管障害と、ストレス応答性の MAPKKK である、apoptosis signal-regulating kinase (ASK)1 の関連性について明らかにすることを目的とした。

【方法】 野生型マウスと ASK1 欠損マウスに正常食と高食塩食を 10 週間与え、血圧、食事摂取量、飲水量、尿量、尿電解質、心血管障害に関する影響を比較した。実験期間中にはメタボリックケージによる代謝パラメータの測定、採尿、非観血的血圧測定を行い、負荷 10 週後にマウスを解剖し、血液、臓器を採取、各種パラメータを検討した。

【結果】 野生型マウスと ASK1 欠損マウスに高食塩食を与えると、両マウスにおいて食事摂取量、飲水量、尿量、尿中 Na 排泄は同程度に増加し、また、血漿レニン活性、血中アルドステロン濃度は減少した。これらの結果に ASK1 の欠損が影響しないことから、ASK1 は、Na 利尿や全身レニン・アンジオテンシン系における有意な役割はないという事が示された。野生型マウスへの高食塩負荷では、心臓や血管での ASK1 のリン酸化が活性化していた。野生型マウスでは高食塩食により、心臓の transforming growth factor- β 1 (TGF β 1) の発現が増加しており、心筋間質や冠動脈周囲の線維化が亢進し、炎症細胞浸潤も増加していた。また、心臓組織での Nox2 の発現が増加しており、スーパーオキシドの産生も増加していた。これらの高食塩負荷による心臓の障害は全て ASK1 欠損マウスでは有意に軽減されていた。野生型マウスに対する高食塩負荷では、心臓の障害と伴にアセチルコリンによる血管弛緩反応も障害されていた。野生型マウスの血管における Nox2 発現、スーパーオキシドの産生は、高食塩負荷により亢進していたが、ASK1 欠損マウスでは、これらの血管障害も有意に軽減されていた。

【考察】 正常血圧のマウスに高食塩負荷を比較的長期に行うと、血圧は上昇せずとも、心臓、血管の組織で ASK1 の活性化を伴った、酸化ストレス増加、炎症が起こり、心血管の障害が惹起された。これらの反応は、ASK1 欠損マウスでは有意に軽減される事から、ASK1 は、正常血圧マウスへの高食塩負荷による心血管障害で、重要な役割を果たしている事が示された。

【結論】 正常血圧マウスに対する高食塩負荷による心臓の線維化や血管内皮障害には、ASK1 を介した、酸化ストレスの亢進と炎症が関与している。