

氏 名	やま もと かん じょう 山 本 干 城
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2725 号
学位授与の日付	平 成 16 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	Attenuation of virus-induced myocardial injury by inhibition of the AT1R signal and decreased NF- κ B activation in knock-out mice (AT1受容体シグナルの抑制によりウイルス性心筋障害とNF- κ Bの活性化が軽減する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 尾 一 和 教 授 真 鍋 俊 明 教 授 北 徹

論 文 内 容 の 要 旨

アンギオテンシンⅡは、アンギオテンシンⅡ type I (AT1) 受容体シグナルを介したNuclear Factor- κ B (NF- κ B) などの核内転写因子の活性化により、各種の炎症性変化に関与しうることが最近報告された。また、*In vitro* において、アンギオテンシンⅡは、心筋組織から単離された線維芽細胞から tumor necrosis factor (TNF)- α や interleukin (IL)-6の産生を促し、培養心筋細胞におけるTGF (tumor growth factor)- β の発現を亢進することが報告されている。

我々はこれまで、マウスのウイルス性心筋炎モデルにおいて、encephalomyocarditis (EMC) ウイルス感染により血中アンギオテンシンⅡの濃度が上昇し、AT1受容体拮抗薬の投与によりマウスの生存率および心臓組織の炎症性変化を改善することを報告したが、シグナル伝達に対する作用機序は明らかではなかった。また、最近の研究により、我々はマウスのウイルス性心筋炎において、NF- κ B阻害薬の投与により、心臓内の炎症性サイトカイン発現の亢進が抑制されることを示した(文献)。今回、AT1受容体ノックアウトマウスを用いて、ウイルス性心筋炎におけるAT1受容体シグナルの役割およびその作用機序についての検討を行った。

4週齢の雄のAT1受容体ノックアウトマウスに10plaque-forming-unitのEMCウイルスを腹腔内投与し、ウイルス性心筋炎を発症させた。14日までの生存率、7日目での心臓組織の炎症性変化、5日目における心臓内の炎症性サイトカイン発現およびNF- κ B活性を検討した。AT1受容体ノックアウトマウスにおいて、生存率が改善し、心臓組織での心筋壊死・細胞浸潤が著明に減少し、心筋組織のTNF- α 、IL-1 β の発現およびNF- κ B活性化が低下した。

さらに、心臓組織におけるアンギオテンシンⅡのシグナル伝達を検討するため、正常マウスに対しアンギオテンシンⅡ(4ng/g)を頸静脈より単回投与し、心臓内の炎症性サイトカイン発現およびNF- κ B活性を検討した。アンギオテンシンⅡは心筋組織の炎症性サイトカイン発現の増加およびNF- κ Bの活性化をもたらした。

以上の結果より、アンギオテンシンⅡはNF- κ Bを介し炎症を引き起こすことにより、マウスのウイルス性心筋炎モデルにおける心筋障害の悪化因子として働くことが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

アンギオテンシンⅡ(AngⅡ)は、AngⅡ type I受容体(AT1R)シグナルを介したNuclear Factor- κ B(NF- κ B)などの核内転写因子の活性により、各種の炎症性変化に関与しうることが最近報告された。また、マウスのウイルス性心筋炎モデルにおいて、ウイルス感染により血中AngⅡ濃度が上昇し、AT1R拮抗薬投与により生存率・心臓組織の炎症性変化を改善する事や、NF- κ B阻害薬投与により心臓内炎症性サイトカイン発現の亢進が抑制される事が報告されているが、その作用機序は明らかでない。

申請者らは、AT1Rノックアウト(AT1R-KO)マウスを用いて、ウイルス性心筋炎におけるAT1Rシグナルの役割および作用機序についての検討を行い、AT1R-KOマウスにおける生存率・心臓組織の炎症性変化の改善および心臓内炎症性

サイトカイン発現・NF- κ B活性化の低下を示した。さらに申請者らは、正常マウスに対するAng IIの静脈内投与により、心臓内炎症性サイトカイン発現の増加およびNF- κ Bの活性化をもたらす事を示した。以上の結果より、Ang IIはNF- κ Bを介した炎症性作用により、マウスのウイルス性心筋炎モデルにおける心筋障害の悪化因子として働くことを証明した。

以上の研究は、急性ウイルス性心筋炎におけるAng IIの役割の解明に貢献し、その治療方針において寄与する事が多いと考えられる。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成16年2月16日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識認識のための試問を受け、合格と認められたものである。