

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 吳 宏 宪

論 文 題 目

Renin inhibition reduces atherosclerotic plaque neovessel formation and regresses advanced atherosclerotic plaques

(レニン阻害剤投与によるアテローム性動脈硬化プラークの進展ならびに新生血管に対する抑制効果及びその分子機序)

論文審査担当者

主 査

名古屋大学教授

委員

古森公浩 


名古屋大学教授

委員

碓氷章孝 

名古屋大学教授

委員

神谷香一郎 

名古屋大学教授

指導教授

室原豊明 

## 論文審査の結果の要旨

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAAS 系) 阻害であるアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) の心血管保護作用に関しては広く知られている。アリスキレン (aliskiren) は, RAAS 系上流のレニン阻害することによるより良い降圧効果や抗動脈硬化効果が期待されている。近年, 幾つかの基礎研究により, 初期動脈硬化病変形成に対するアリスキレンの抑制効果が報告されているものの, 成熟したアテローム性脈硬化病変進展に対する効果およびその機序に関しては明らかにされていない。そこで, 本研究において, ApoE遺伝子欠損マウスに高脂肪食による動脈硬化モデルを作成後, アリスキレン投与による成熟したアテローム性動脈硬化プラーク退縮およびその分子機序を明らかにした。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. 本研究では, 中等度量アリスキレンのミニポンプによる持続投与による安定した降圧効果と抗動脈硬化が確認された。
2. アリスキレン投与によりアテローム性脈硬化プラーク退縮と安定化が改善された。さらに, プラークにおける新生血管密度, マクロファージ浸潤やケモカイン発現の低下とエラスチン・コラーゲンの蓄積が認められた。これらの抗動脈効果は, 血圧を同等に下げたヒドララジン (hydralazine) においては認められなかった。
3. アリスキレン投与群マウス動脈病変部位におけるアンジオテンシン1型受容体 (AT1R) / トール様受容体-2 (TLR-2) とそれに関連する酸化ストレスと炎症反応の低下が認められた。
4. プラークにおいてカテプシンS発現はアンジオテンシンIIとともに亢進し, アリスキレン投与により著しく抑制された。培養ヒト臍帯静脈内皮細胞においてもアンジオテンシンII 刺激によるカテプシンS の発現亢進がアリスキレン処理により抑制が確認された。さらに, CatS<sup>-/-</sup>/ApoE<sup>-/-</sup>マウスにおけるAT1R/TLR2シグナル経路の活性化減弱と動脈硬化病低下が認められた。

本研究は, アリスキレンのAT1R/TLR2シグナリング経路を介して炎症と酸化ストレス産生の低下とともにカテプシンS 発現を抑制し, プラーク内新生血管の低下と細胞外マトリックス蛋白の増加をもたらし, プラークの進展と不安定性が改善することが示唆され, 動脈硬化疾患の治療にレニン阻害の降圧効果非依存的な血管保護効果が動物レベルで科学的に証明する。

以上の理由により, 本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	吳宏亮
試験担当者	主査	古森公浩 碓氷章 神谷香一郎		
	指導教授	室原豊明		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. レニン阻害薬であるアリスキレン(aliskiren)の投与量と投与方法について</li> <li>2. 生体内におけるアリスキレンの血管保護作用の分子機構について</li> <li>3. In vitroとex vivoにおけるアリスキレンの血管新生抑制機序について</li> <li>4. 動脈硬化疾患治療における分子ターゲットとしてのカテプシンSの有用性について</li> </ol> <p>以上の試験の結果より、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、循環器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				