

学位論文の内容の要旨

専攻	分子情報制御医学	部門	病態制御医学
学籍番号	11D738	氏名	請川 香里
論文題目	Effect of the renin inhibitor aliskiren against retinal ischemia-reperfusion injury		
<p>(論文要旨)</p> <p>【背景】 レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAAS) は血圧の主要な制御システムであることが知られており、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タイプ1受容体拮抗薬 (ARB) は高血圧の治療薬として広く使用されている。以前より私たちの教室では、ACE阻害薬やARBは網膜虚血再灌流による網膜障害を抑制すること、網膜虚血障害には組織RAASの不適切な活性化が関与していることを報告してきた。網膜虚血再灌流における網膜障害は、網膜内層の障害を特徴とし、緑内障、糖尿病網膜症等、多くの眼疾患は網膜内層を病変の場とするため、網膜内層をターゲットにした研究はこれら疾患の治療に重要な役割を果たすと考えられる。</p> <p>直接的レニン阻害薬であるアリスキレンは、RAASのレニンを抑制する新しいタイプの降圧薬で、アンジオテンシノーゲン (AGT) からアンジオテンシン I への変換を抑制することによりRAAS全体を抑制する。アリスキレンは降圧作用だけでなく、心・腎保護効果、耐糖能障害やインスリン抵抗性の改善に効果があると言われているが、網膜虚血再灌流障害に対する効果はまだ報告されていない。そこで、網膜虚血再灌流障害に対するアリスキレンの神経保護効果について調べた。</p> <p>【方法】 SDラットを用い、27ゲージ針を右眼の前房内に刺入し、高さ175cm (130mmHg) から生理食塩水を注入することにより眼虚血を行った。虚血時間は45分間とし、その後針を抜去し網膜の循環を再開させることにより網膜虚血再灌流モデルを作成した。左眼はコントロールとした。アリスキレン (10、30mg/kg/day) を浸透圧ポンプに注入し、皮下に埋め込むことにより持続投与した。コントロールは蒸留水を用いた。網膜の形態学的評価として、網膜内層厚、神経節細胞数を調べた。また、AGT、プロレニン、アンジオテンシンII type1受容体 (AT1-R) の発現をPCR法で測定し、(プロ)レニン受容体 ((P) RR) の発現はウェスタンブロット法を用いて測定した。網膜の機能評価として網膜電図 (ERG) を用いた。網膜内層厚、神経節細胞数、ERGは網膜虚血再灌流1週間後に測定し、AGT、プロレニン、AT1-R、(P) RRの発現は網膜虚血再灌流3時間後の網膜を摘出し、サンプルとした。</p> <p>【結果】 基剤および10mg/kg/dayアリスキレン投与では、虚血再灌流障害による網膜内層厚、神経節細胞数の減少を認めた。30mg/kg/dayアリスキレン投与では、網膜内層厚、網膜神経節細胞数の減少は有意に抑制され、アリスキレンは虚血再灌流による網膜障害に対して神経保護効果を有することが示された。また、虚血再灌流3時間後にAGTとAT1-Rの発現は増加したが、アリスキレンを投与することによりAT1-Rの発現の増加は抑制された。プロレニンの発現は虚血にても変化を認めなかったが、アリスキレンを投与することで増加した。(P) RRの発現は虚血やアリスキレン投与によっても変化を認めなかった。ERGのa波、b波の振幅は虚血により減少したが、アリスキレンを投与することによっても振幅の有意な改善は認めなかった。</p> <p>【考案】 虚血によりAGT、AT1-Rの発現が増加するが、アリスキレンを投与することでRAASの活性が抑制され、そのフィードバックによりプロレニンの発現が増加したと考えられる。RAASを抑制する効果から、糖尿病網膜症や緑内障における治療薬として今後使用できる可能性がある。</p> <p>【結論】 アリスキレンはRASを抑制することで、網膜虚血再灌流障害において神経保護効果を有する。</p>			

掲 載 誌 名	Experimental Eye Research		
(公表予定) 掲 載 年 月	2014年 4月	出版社(等)名	ELSEVIER
Peer Review	(有) 無		

(備考) 論文要旨は、日本語で1,500字以内にまとめてください。