

## 片岡恵一郎氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

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)

食塩の過剰摂取による心血管疾患の発症リスク増加は、高血圧発症の有無に関連なく重要であるが、その分子機構は充分には解明されていない。本研究は、高食塩負荷後の正常血圧マウスで認められる心血管障害におけるストレス応答性 MAPKKK である apoptosis signal-regulating kinase (ASK1) の意義を解明したものである。

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。さらに、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、臓器を採取し、酸化ストレス、炎症、線維化および ASK1 関連分子の動態を検討した。高食塩食負荷後、野生型マウス、ASK1 欠損マウスは、食事摂取量、飲水量、尿量、尿中 Na 排泄は共に同程度に増加し、血漿レニン活性、血中アルドステロン濃度は減少した。以上から、Na 利尿や全身レニン・アンジオテンシン系に ASK1 の有無は、影響を与えないことが示された。次に、高食塩負荷後の野生型マウスでは、心臓における ASK1 のリン酸化亢進、心臓組織における transforming growth factor- $\beta$  1 (TGF  $\beta$  1) の発現の増加、心臓の間質の線維化および炎症細胞の増加、Nox2 の発現増加、スーパーオキシド産生増加が認められた。また、血管においても ASK1 のリン酸化亢進、アセチルコリン負荷依存性の血管弛緩反応障害が認められた。高食塩負荷後の野生型マウスで認められたこれらの心臓の組織リモデリングおよび血管内皮機能障害は、高食塩負荷後の ASK1 欠損マウスでは有意に軽減されていた。以上の結果より、高食塩負荷は、血圧上昇を介さずに直接的に、心臓、血管組織に対して ASK1 の活性化、酸化ストレスの増加、炎症を誘導し、組織のリモデリングおよび機能障害を惹起すること、ASK1 欠損マウスでは、これらの変化が有意に軽減されることを見出し、高食塩負荷による心血管障害発症の分子機構として ASK1 の活性化が重要であることが示された。

審査の過程において、1)食塩負荷が ASK1 を活性化するメカニズム、2)組織のアルドステロンについて、3)ASK1とROSの上流下流の関係、4)食塩負荷による腎臓や脳等の心血管以外の臓器障害について、5)食塩負荷の体重に対する影響、6)酸化ストレスの血管中膜への影響、7)酸化ストレスを産生する細胞の局在、8)食塩負荷の期間について、9)末梢の血管抵抗について、10) ASK1 抑制の臨床応用への展望、等々について質疑応答がなされ、申請者から概ね適切な解答と考察が得られた。

本論文は、高食塩負荷の血圧上昇を介さない直接的な心血管障害発症の分子機構として ASK1 の活性化が重要であること、高食塩負荷に伴う心血管病態への ASK1 抑制による将来の臨床応用への可能性を示したものであり、学位の授与に値するものと評価した。

審査委員長 分子遺伝学担当教授

尾池 雄一

## 審査結果

学位申請者名:片岡恵一郎

専攻分野:生体機能薬理学

学位論文題名: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)

指導: 光山勝慶 教授

判定結果:

可

不可

不可の場合:本学位論文での再審査

可

不可

平成 22 年 12 月 14 日

審査委員長 分子遺伝学担当教授

尾池 雄一

審査委員 腎臓内科学担当教授

富田 公夫

審査委員 代謝内科学担当教授

荒木 栄一

審査委員 機能病理学担当教授

伊藤 隆明