

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1834 号

Renal sympathetic nerve denervation inhibit chronic intermittent hypoxia-induced hypertension via suppression of renin-angiotensin system activation and oxidative stress in a mouse model of sleep apnea syndrome

(腎交感神経除神経は慢性間欠的低酸素によるレニン-アンジオテンシン系と酸化ストレス亢進を抑制することで睡眠時無呼吸症候群における高血圧発症を抑制する)

高橋 敬子 (たかはし けいこ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

睡眠時無呼吸症候群 (SAS) では、心血管病(CVD)や慢性腎臓病(CKD)の発症のリスクが上昇することが知られている。この原因として慢性間欠的低酸素に伴う交感神経系・レニン-アンジオテンシン系(RAS)・酸化ストレスの亢進、血管内皮障害などの関与が示唆されているが、その詳細なメカニズムについては未だ不明である。今回我々は、慢性間欠的低酸素(CIH)マウスモデルを作成し、腎交感神経の神経除去(RD)と、抗酸化作用を有する肝臓型脂肪酸結合タンパク(L-FABP)の過剰発現を腎尿細管特異的に行うことにより、SAS 病態における交感神経系と腎局所における酸化ストレスの役割を検討した。まず雄の C57BL/6(WT)マウス、及び L-FABP の過剰発現マウスに、4 週間の通常大気下(FiO_2 21%)で飼育したモデルと、(FiO_2 10% O_2 、12 回/時間、8 時間/日)の条件(CIH)で飼育したモデルを作成した。まず CIH モデルにおける臓器虚血を、虚血プローブである pimonidazole 染色により、また全身の交感神経系 (SNS) の活性を、尿中ノルエピネフリン(NE)値で評価したところ、CIH モデルでは対照群に比較し、腎虚血領域の拡大と尿中 NE の増加が観察された。また CIH モデルでは、RAS 活性化の指標とされる尿中アンジオテンシノーゲン(Ang)の上昇、酸化ストレスの指標である 8-OHdG の上昇、内因性の L-FABP の上昇、またこれらの変化に伴い血圧が上昇することが観察された。CIH モデルに RD を行うと、NE 値の上昇を抑制するばかりでなく、尿中 Ang、8-OHdG の排泄の増加をほぼ完全に抑制し、血圧上昇を抑制した。一方、L-FABP の過剰発現は、CIH による尿中 8-OHdG の増加は抑制したものの、NE 値、尿中 Ang 値、および血圧上昇には影響を認めなかった。これらの結果は、SAS においては CIH により SNS 亢進、それに引き続いた RAS 亢進、酸化ストレスの亢進により、高血圧発症、臓器障害を引き起こす可能性が示唆された。本研究の観察期間においては血圧の上昇以外明らかな臓器障害は認められなかったが、RD 及び L-FABP は、SAS に伴う難治性高血圧の治療手段として、また、SAS 由来の酸化ストレスを軽減し、CVD や CKD の発症・進展を抑制する新たな治療標的となり得る可能性が示唆された。