

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)

論文審査結果の要旨

本論文は、睡眠時無呼吸(SAS)患者において、心血管・腎臓病が多発する背景となる機序を明らかにするため、SAS モデル動物として慢性間欠的低酸素(CIH)曝露マウスを作成し、4週間の観察期間において 1) 全身の交感神経系の亢進が存在すること 2) レニン-アンジオテンシン系(RAS)、酸化ストレスが亢進すること 3) 血圧上昇が観察されることを示し、SAS 病態における肥満や代謝異常などの2次的な要因と独立して、CIH が直接的な高血圧の発症要因であることを示した独創性の高い研究である。さらには、SAS における腎交感神経活性、酸化ストレス亢進の病態への関与を検証するため、同モデルに腎交感神経の除神経(RD)、また腎尿細管特異的に抗酸化作用を有する L-FABP を過剰発現させ、それらの効果を検討している。その結果、RD を行うことにより、CIH による RAS 及び酸化ストレスの亢進がほぼ完全に抑制され、血圧上昇が抑制されることを見出している。一方 L-FABP の過剰発現は、血圧上昇、RAS 亢進には影響を及ぼさなかったが、CIH 由来の酸化ストレス亢進を完全に抑制していることが観察されている。これらの結果は、SAS に伴う CIH が交感神経活性化を介し酸化ストレスや RAS 亢進を引き起こすことで、この病態において高血圧の発症や将来の心血管・腎臓病の発症に関与する可能性を示した非常に興味深い内容であり、新規性も高く、学術的な意義も高いと評価できる。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。