

審査結果の要旨

報告番号	乙 第 2975 号	氏名	安岡 逸
審査担当者	主査	奥田 誠也	(印)
	副主査	青木 浩樹	(印)
	副主査	鷹野 誠	(印)
主論文題目： Blood Pressure Variability Activates Cardiac Mineralocorticoid Receptor and Induces Cardiac Remodeling in Hypertensive Rats (血圧変動は高血圧ラットにおいて心臓のミネラルコルチコイド受容体を活性化し心リモデリングを引き起こす)			

審査結果の要旨 (意見)

本実験では自然発症ラットに **bilateral sinoaortic denervation** を行い、血圧変動を増加させたモデルでの、心肥大や心筋線維化など評価し、血圧変動がこれらの病変を増悪させることをしめした。また、選択的アルドステロン受容体拮抗薬エプレレノンがこれらの病変を抑制することを示した。血圧変動性が増加した高血圧患者における臓器障害のメカニズムに組織内のアルドステロン受容体活性化が関与していることを、明らかにした、有意義で優れた論文である。

論文要旨

血圧変動が増大した高血圧患者において臓器障害は増悪していることは報告されているがその機序は明らかでない。また、心臓におけるアルドステロン受容体は高血圧性臓器障害のメカニズムのひとつとして近年注目されている。そこで特異的アルドステロン拮抗薬であるエプレレノンを用いて血圧変動増大により引き起こされる高血圧性心リモデリングを予防できるか血圧変動増大高血圧モデルを用いて検討した。

このモデルは通常の高血圧モデルに比べて心肥大、心筋線維化を増悪させた。そのメカニズムとして、心筋や心筋内小血管のアルドステロン受容体の活性化が示され、その上流の **p-21-activated kinase1(PAK1)** のリン酸化が増大していた。また、マクロファージの浸潤が増悪していた。血圧低下作用を示さない低用量のエプレレノンは、アルドステロン受容体活性化、PAK1 リン酸化、マクロファージ浸潤いずれも抑制した。その結果として心肥大及び心筋線維化を抑制し、左室収縮能は保たれた。血中のアルドステロンやコルチゾールの濃度には影響を与えなかった。血圧変動性が増大した高血圧患者における臓器障害のメカニズムに、血中・心筋内アルドステロンに依存しない血管や心筋のアルドステロン受容体活性化が関与している可能性が示唆された。