

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	郭 然
論文審査担当者	主 査 沢村 達也 副 査 菅野 祐幸・平塚 佐千枝
論文題目	Effects of hypertension and antihypertensive treatments on sulfatide levels in serum and its metabolism (高血圧や降圧治療は血清スルファチドレベルとその代謝に影響する)
(論文の内容の要旨)	<p>【背景と目的】血清スルファチドはリポ蛋白質に存在している主要なスフィンゴ糖脂質であり、血栓形成と止血における調節因子として機能することが報告されている。我々の過去の研究では、血清スルファチドの減少は心血管病に関連する可能性が示唆されている。心血管病の重要な危険因子である高血圧は血清スルファチドに影響を与える可能性が考えられるが、その関連性や機序を検討した研究は行われていない。本研究では、この点を明らかにするために、確立した高血圧動物モデルとしてアンジオテンシン II (Ang II) の持続投与を行ったマウスを用いて、血清スルファチドの量的変化とその代謝変化について検討した。また、降圧の影響を調べるため、降圧剤を用いた解析も行った。</p> <p>【材料及び方法】10 週齢の野生型オスマウス (C57/BL6J) を高血圧 (HT:Ang II 単独投与) 群、低血圧 (LBP:降圧剤投与) 群、高血圧治療 (HT-T: Ang II 投与+降圧剤投与) 群とコントロール群の 4 群に分けて、薬剤投与を 28 日間行った。Ang II は浸透圧ポンプを用いて持続投与を行った。降圧剤 (ロサルタン、イルベサルタン、ニフェジピン、ヒドララジン) は、同等の降圧力を発揮する投与量を事前に検討し、餌に混ぜて投与した。血圧は tail cuff 法で測定した。血清と肝組織中のスルファチドは、総脂質を抽出後、スルファチドをリゾスルファチドに変換した。次いで、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析機 (MALDI-TOF MS) で定量した。また、スルファチド代謝変化に加え、既知のスルファチド代謝影響因子である酸化ストレスおよびペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 α 型 (PPARα) の変化について、各々の関連因子の mRNA と蛋白発現を real-time PCR 法及び Immunoblot 法を用いて測定した。統計的有意差は one-way ANOVA、PLSD 法検定にて行い、$p < 0.05$ を統計的有意差ありとした。</p> <p>【結果】血清スルファチド値は HT 群で減少し、LBP 群で増加し、HT-T 群ではコントロール群に近い値になった。これらの変化はスルファチド合成系の律速酵素であるセレブロシド硫酸基転移酵素 (CST) の肝臓発現量と強く相関した。さらに、CST の発現に影響する主な因子は、酸化ストレス、PPARα 活性、そして血圧そのものであることが示唆された。</p> <p>【結論】本研究は、高血圧が様々な Ang II 作用を介して肝臓の CST 発現量を減少させ、血清スルファチドレベルを有意に低下させることを初めて見出した。また、降圧治療は高血圧に伴う血清スルファチドレベルの低下を改善させることが示された。本研究結果は、高血圧が誘発する心血管病に対して、スルファチド代謝の改善を目標とした新たな治療法の開発に寄与する可能性を示した。</p>