

学 位 論 文 の 要 約  
( 研 究 成 果 の ま と め )

氏 名 山内 俊史

学位論文名 胎児発育不全マウスにおけるアンギオテンシン II 2 型受容体の働き

-----  
学位論文の要約

【背景】

WHO によると、世界の全出生のうち 15%が出生体重 2500g 未満の低出生体重児であるとされている。FGR(fetal growth restriction)はその主な原因の一つだが、FGR は乳児期のみならず、成人期の心血管病、代謝疾患などの危険因子となることが、疫学や動物研究により指摘されている。このように生育期にうけたプログラミングが成人期の健康に影響を与えるという概念は DOHaD (developmental origins of health and disease)と呼ばれ注目されている。

我々は以前、FGR マウスにおいて、血管障害による血管リモデリングが非 FGR マウスに比べ増強することを報告した。一方でレニンアンギオテンシン系(renin angiotensin system, RAS)は高血圧をはじめとした心血管病の病態に深く関わっており、中でもアンギオテンシン II2 型受容体 (AT<sub>2</sub>R) は心臓血管疾患に対して保護的役割を果たすとされている。また AT<sub>2</sub>R は、成体組織よりも胎児組織において発現量が多く、胎児の臓器発生にも重要な役割を果たすと考えられている。

FGR により成人期の心血管疾患が増加するとされるが、この時 RAS が影響を与えている可能性がある。妊娠高血圧症候群や FGR における RAS に焦点を当てた報告はいくつかあるものの、これまで遺伝子改変マウスを用いて FGR における RAS の効果を調べた研究はない。今回我々は、AT<sub>2</sub>R ノックアウト (AT<sub>2</sub>KO) マウスを用い、FGR において AT<sub>2</sub>R が心血管に与える影響を検討した。

【方法と結果】

野生型 C57BL/6J(WT)マウスと AT<sub>2</sub>R ノックアウト (AT<sub>2</sub>KO) マウスを用いて FGR モデルを作成した。FGR は母体の蛋白制限による FGR モデルを使用した。10 週齢のマウスを蛋白通常蛋白 (NP) 群と低蛋白 (LP) 群に分け、出産まで栄養を与えた。出生後は全て通常蛋白食に変更し、出生した仔マウスを使用した。WT-NPO, WT-LPO, AT<sub>2</sub>KO-NPO, AT<sub>2</sub>KO-LPO の 4 群として検討を行った。

LPO 群はそれぞれ NPO 群と比較して有意に出生体重の低下を認め、蛋白制限により FGR が誘導されたと考えられた。12 週齢で心拍、血圧を計測したがそれぞれ有意な差は認めなかった。2、

6、12週齢で心臓、肝臓、腎臓、脳の臓器重量を計測し体重による補正を行った。2週6週では有意差はなかったものの、12週齢において AT2KO-LPO の心臓重量/体重と腎臓重量/体重の比は、他の群より有意に高かった。

次に6週齢、12週齢に心臓中央部の短軸切片を作成し HE 染色で心筋細胞と心室壁肥厚の評価を行い、エラスチカ・ワンギーソン染色で間質の繊維化と動脈周囲の繊維化を評価した。動脈周囲繊維化については動脈径との比で比較を行った。12週齢において AT2KO-LPO では左室肥大、心筋細胞肥大を認めた。また間質の繊維化に有意差は認めなかったが、血管周囲の線維化は亢進していた。6週齢、12週齢の心臓組織においてリアルタイム RT-PCR を行い AT<sub>1</sub>R、AT<sub>2</sub>R と、1型コラーゲン、IL-6, MCP-1, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  の mRNA 発現を検討した。コラーゲン I および炎症性サイトカインの mRNA 発現は、6週齢で AT2KO-LPO 心臓で有意な上昇を認めたが、12週齢では有意差はなかった。

血管リモデリングの評価として炎症性血管障害モデルを作製し *in vivo* の実験を行った。各4群の10週齢のマウスの大腿動脈にポリエチレンカフを留置し、カフ留置2週後に大腿動脈を採取した。エラスチカ・ワンギーソン染色により血管内の新生内膜を評価した。WT において LPO は NPO に比べ新生内膜の増加を呈したが、AT2KO においては LPO は NPO と比較し有意な増加は認めなかった。

#### 【結論】

以上のことから、FGR であった場合、AT2R のシグナル伝達が成人期の心血管障害に影響を与える可能性がある。AT2R を調節することで、FGR に対し将来の心血管疾患の予防に寄与する可能性が示唆された。

なお、この学位論文の内容は、以下の原著論文に既に公表済である。

主論文 : Yamauchi T, Mogi M, Kan-No H, Shan BS, Higaki A, Min LJ, Higaki T, Iwanami J, Ishii E, Horiuchi M: Roles of angiotensin II type 2 receptor in mice with fetal growth restriction. *Hypertension Research*. Mar;41(3):157-164. 2018 DOI:10.1038/s41440-017-0004-2