

Title	Azilsartan Improves Salt Sensitivity by Modulating the Proximal Tubular Na ⁺ -H ⁺ Exchanger-3 in Mice
Author(s)	畑中, 雅喜
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55806
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name	畑中 雅喜
論文題名 Title	Azilsartan Improves Salt Sensitivity by Modulating the Proximal Tubular Na ⁺ -H ⁺ Exchanger-3 in Mice (アジルサルタンは近位尿細管のNa ⁺ -H ⁺ Exchanger-3を介して塩分感受性を改善する)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>新規アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) であるアジルサルタンは、同じくARBのカンデサルタンと比較してより強い降圧作用と塩分感受性改善作用が報告されている。そこで、アジルサルタンが塩分感受性を改善するメカニズムについて検討した。</p>	
<p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>塩分感受性高血圧モデルとして、慢性腎不全モデルである5/6腎摘マウスを作成した。塩分負荷下でアジルサルタンならびにカンデサルタンを投与し、血圧、尿中ナトリウム排泄、腎尿細管ナトリウムトランスポーターの発現などについて検討した。その結果、アジルサルタンはカンデサルタンと比較し明時間の血圧を有意に低下させ、また暗時間の尿中ナトリウム排泄率を有意に増加させた。さらにアジルサルタン群では腎尿細管トランスポーターであるNa⁺-H⁺ Exchanger-3 (NHE3) 蛋白の発現が低下していたが、mRNAの発現は低下していなかった。また、アジルサルタン群で近位尿細管以下の部位に存在するナトリウムトランスポーターの蛋白発現量に変化は無かった。次に腎近位尿細管細胞であるOpossum Kidney (OK) cellを用いてNHE3発現について検討したところ、同様にアジルサルタンはNHE3蛋白の発現は低下させたが、mRNAの発現は低下させなかった。そのメカニズムを探索するため、Lysosomal inhibitorであるleupeptin投与ではNHE3蛋白発現量は同様に低下したが、proteasomal inhibitorであるlactacystin投与ではNHE3蛋白の発現低下が認められなかった。また、アジルサルタンによってNHE3のコピキチン化が増加し、蛋白の半減期が短縮していることが示された。</p>	
<p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>アジルサルタンはユビキチン-プロテオソーム系を介してNHE3の分解を促進することにより尿中ナトリウム排泄を増加させ、血圧低下、塩分感受性改善作用を発揮することが示唆された。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 畑中 雅喜	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 楽 木 宏 実
	副 査 大阪大学教授 野 々 村 祝 夫
	副 査 大阪大学教授 金 井 好 克
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>高血圧症は世界中で多くの患者が存在し、塩分負荷により血圧が上昇しやすい食塩感受性高血圧患者は血圧の日内変動に異常を生じ、心血管イベントを起こしやすい。高血圧治療の第1選択薬とされているアンジオテンシン受容体 (ARB) は食塩感受性を亢進するとされているが、新規ARBであるアジルサルタンは血圧日内変動の異常を是正すると報告されている。そこで申請者はアジルサルタンが食塩感受性を改善していると仮定し、その検証を行った。その結果、動物実験でアジルサルタンは食塩感受性を改善しており、腎臓からのナトリウム排泄が亢進していることを見出した。その機序として腎尿細管のナトリウムトランスポーターであるNa⁺-H⁺ Exchanger-3 (NHE3) のユビキチン-プロテアソーム系による蛋白分解が亢進し、このことがナトリウム排泄を亢進し食塩感受性を改善していることを見出した。この研究は、食塩感受性高血圧治療を行う上で新たなターゲットを提示しており新規性の高い研究であることから、学位に値するものと考えられる。</p>	