

氏名	みよし みちお 三好 美智夫
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第198号
学位授与年月日	平成15年12月 4日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	ANG II is involved in the LPS-induced production of proinflammatory cytokines in dehydrated rats (アンジオテンシンIIは細菌性内毒素による脱水ラットの炎症性サイトカインの産生に關与する)
学位論文審査委員	(主査) 河合 康明 (副査) 重政 千秋 渡邊 達生

学位論文の内容の要旨

一般に発熱は、細菌性内毒素 (LPS) により活性化されたマクロファージがインターロイキン1 (IL-1) などの発熱性サイトカインを産生・放出し、これが脳に働いて発現するものと理解されている。一方、脱水条件下では、LPSによる発熱が亢進する。しかし、外因性IL-1投与による発熱は、脱水しても変化が認められない。従って、脱水による発熱亢進は、LPSが誘導するIL-1などの発熱性サイトカインの産生が増加した結果起こるものと推察される。最近私たちは、脱水時に分泌が増加するアンジオテンシンII (ANG II) が脱水ラットの静脈内LPS投与時の発熱亢進に關与することを明らかにした。従って、脱水時には、ANG IIがIL-1などの発熱性サイトカイン産生を亢進させて、発熱増強に關与しているものと推察される。この仮説を実証するために、本研究では、LPSによる脱水ラットの発熱性サイトカインの発現に及ぼすANG II変換酵素 (ACE) 阻害薬とANG 1型受容体拮抗薬の効果を検討した。

方法

9週令の雄性Wistarラットを使用した。実験3日前に、薬物の静脈内投与と採血のためのカニューレをラットの上大静脈内に埋め込んだ。実験はラットが自由に動ける状態で行った。実験の24時間前から飲水を制限し、ラットを脱水状態にした。実験1では、LPSの静脈内投与によるIL-1 β 産生に及ぼすACE阻害薬の効果を検討する為に、ラットをSaline+Saline群、Saline+LPS群、Lisinopril+LPS群に分け、肝臓内のIL-1 β 濃度とそのmRNA量を測定した。実験2では、LPSによる肝臓でのIL-1 β 産生に及ぼすANG 1型受容体拮抗薬の効果を検討する為に、ラットを3群 (Saline+Saline群、Saline+LPS群、Losartan+LPS群) に分け、肝臓内のIL-1 β 濃度を測定した。実験3では、LPSによる血漿IL-6濃度増大反応に及ぼすACE阻害薬の効果を検討する為に、実験1と同様にラットを3群に分け、血漿IL-6濃度を測定した。IL-1 β mRNAの発現量の測定はNorthern blot法で行った。IL-1 β およびIL-6タンパク濃度の測定はELISA法で行った。

結 果

脱水ラットの静脈内に LPS を投与すると、投与後 2 時間と 4 時間で肝臓の IL-1 β mRNA 発現と IL-1 β タンパク濃度が著明に増加した。この反応は、ACE 阻害薬 Lisinopril の静脈内投与により、LPS 投与後 2 時間と 4 時間で有意に抑制された。LPS の投与後 2 時間目に観察される肝臓の IL-1 β タンパク濃度の増大反応は、ANG 1 型受容体拮抗薬 Losartan の投与により有意に減弱した。最後に、血漿 IL-6 濃度は LPS 投与後 2 時間と 4 時間で著明に増加した。LPS による IL-6 反応は、ACE 阻害薬により有意に抑制された。尚、LPS を投与しても血漿中に IL-1 β を検出することは出来なかった。

考 察

脱水時の発熱亢進は日常よく経験する。また、脱水時には ANG II の分泌が増大する。近年、ANG II が脱水ラットの発熱亢進に関与することが明らかになった。具体的には、LPS の静脈内投与による発熱が ACE 阻害薬で抑制された。今回、脱水時に分泌が増加する ANG II が発熱性サイトカインの産生に関与する可能性について検討した。その結果、LPS の静脈内投与により発現した IL-1 β mRNA の著明な増加は、ACE 阻害薬により抑制されることが分かった。さらに、LPS が肝臓で誘導する IL-1 β タンパクの産生も同阻害薬により抑制された。これらの結果から、脱水時に ANG II が発熱性サイトカインの産生を刺激して発熱を促進しているものと考えられる。さらに、ANG 1 型受容体拮抗薬が LPS 投与による IL-1 β 産生を抑制することを発見した。従って、発熱とサイトカイン産生に貢献する ANG II の受容体は 1 型受容体であるものと考えられる。LPS を投与しても血漿中に IL-1 β は検出されなかったが、血漿 IL-6 濃度は著明に増加した。この反応は ACE 阻害薬で減弱することが明らかになった。一般に組織で産生された IL-1 は IL-6 の産生を刺激し、この IL-6 が血中のサイトカインとして作用して発熱を起こすものと理解されている。従って、脱水時に分泌が増加する ANG II は、LPS による組織での IL-1 β 産生を刺激し、これが血漿 IL-6 濃度の上昇反応につながり、発熱の少なくとも一部に貢献するものと推察される。

結 論

脱水時に分泌が増加するアンジオテンシン II は、発熱性サイトカイン産生を亢進することにより発熱亢進に関与することが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、脱水時に分泌が増加する ANG II が発熱性サイトカイン産生に関与する可能性を検討したものである。具体的には、脱水ラットの静脈内に LPS を投与したときに発現するサイトカインの産生に及ぼす ACE 阻害薬や ANG 1 型受容体拮抗薬の効果を調べた。その結果、LPS による肝臓での IL-1 β mRNA の増加や IL-1 β タンパクの産生は ACE 阻害薬により抑制された。また、ANG 1 型受容体拮抗薬も LPS による IL-1 β タンパクの産生を抑制した。さらに、LPS 投与後の血漿 IL-6 濃度増大反応は ACE 阻害薬で減弱することが明らかになった。以上の知見より ANG II とその 1 型受容体は、LPS による組織での IL-1 β の産生を促進して、血漿 IL-6 濃度の増加を引き起こすものと推察される。さらに、この血中 IL-6 が LPS 発熱の少なくとも一部に貢献するものと考えられる。本研究は、水分・循環調節に重要な役割を果たす ANG II の発熱性サイトカイン産生への関与を解明したものであり、発熱・内分泌・循環の研究領域において明らかにその学術水準を高めたものと認める。