

平成27年3月

## 高田知朗 学位論文審査要旨

主 査 長谷川 純 一  
副主査 松 浦 達 也  
同 村 脇 義 和

### 主論文

Influence of olmesartan on sirtuin 1 mRNA expression in 5/6 nephrectomized spontaneously hypertensive rats

(5/6腎摘高血圧自然発症ラットでのオルメサルタンのsirtuin 1 mRNA発現への影響)

(著者：高田知朗、宗村千潮、福井毅顕、福田佐登子、村脇義和)

平成27年 Yonago Acta medica 掲載予定

### 参考論文

1. Acute and severe hypercalcemia in a near-drowning victim

(溺水患者に合併した重篤な急性高カルシウム血症)

(著者：高田知朗、中岡明久、加藤和宏、福井毅顕、前田佐登子、宗村千潮、村脇義和)

平成25年 International Journal of Clinical Medicine 4巻 417頁～420頁

# 学 位 論 文 要 旨

Influence of olmesartan on sirtuin 1 mRNA expression in 5/6 nephrectomized spontaneously hypertensive rats

(5/6腎摘高血圧自然発症ラットでのオルメサルタンのsirtuin 1 mRNA発現への影響)

近年、カロリー制限が寿命延長効果や、糖尿病、動脈硬化などの抑制効果をもたらすことが報告されている。sirtuinはこれらに関わる遺伝子として報告されており、7つの相同遺伝子の中でも特にsirtuin 1 (SIRT1) が注目されている。SIRT1は腎臓、肝臓、脂肪細胞などで発現するが、その発現量はカロリー制限により増加し、加齢に伴い低下する。腎臓においては、SIRT1は糸球体メサンギウム細胞のアポトーシスに関与するほか、血圧制御にも関わるとする報告がある。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の腎保護作用にSIRT1が関与する可能性が示唆されているが、詳細は明らかではない。本研究では、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬による腎保護とSIRT1遺伝子発現との関連について慢性腎臓病モデルラットを用いて評価した。

## 方 法

高血圧自然発症ラット (SHR) を用いて6週齢で5/6腎摘を行い、慢性腎臓病モデルとした。コントロールとしてWistarラットを用い、Wistarラット、Wistarラット+高用量オルメサルタン (15 mg/kg/日)、5/6腎摘SHR、5/6腎摘SHR+低用量オルメサルタン (3 mg/kg/日)、5/6腎摘SHR+高用量オルメサルタンの5群で検討した。オルメサルタン投与開始前と開始後4週毎に血圧と体重および尿蛋白を測定した。投与開始12週で血清クレアチニンの測定と、糸球体硬化の程度をスコア化して糸球体硬化指数を算出し、加えて腎組織でのSIRT1 mRNA、TGF- $\beta$  mRNA、klotho mRNAの発現量をリアルタイムPCRで測定した。

## 結 果

投与開始12週において、5/6腎摘SHRはWistarラットと比較して収縮期、拡張期とも高血圧を呈し、オルメサルタンは用量依存性に降圧効果を示した。5/6腎摘SHRはWistarラットと比較して血清クレアチニン、尿蛋白、糸球体硬化指数はいずれも増加した。高用量オルメサルタンはこれらを有意に抑制したが、低用量オルメサルタン投与群と非投与群の間に有意差はみられなかった。SIRT1 mRNAとklotho mRNAの発現は、5/6腎摘SHRで低値を示した

が、オルメサルタンによる発現量の増加はみられなかった。TGF- $\beta$  mRNAの発現レベルは5/6腎摘SHRで上昇していたが、オルメサルタンによる発現量の低下はみられなかった。

## 考 察

SIRT1は腎をはじめ脳、肝等多くの臓器で発現している。またSIRT1は低酸素ストレスや腎間質の線維化の抑制等により腎保護的に作用することが報告されている。カロリー制限がSIRT1の発現を増強することが知られているが、PPAR- $\gamma$ 活性化作用のあるアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）であるテルミサルタンはSIRT1の発現を増強することが報告されている。腎障害の進展にレニン・アンジオテンシン系の亢進が重要な役割をするが、これまでの報告からARBの腎保護作用にはSIRT1が寄与していることが考えられた。本研究では、慢性腎臓病におけるARBの腎保護効果にSIRT1が寄与しているかどうかを検証するために、慢性腎臓病モデルとして5/6腎摘SHRラットにオルメサルタンを低用量、高用量投与することにより検討を行った。結果は、5/6腎摘SHRラットではSIRT1の発現量はコントロールであるWisterラットに比して有意に減少していた。オルメサルタンは用量依存性に有意に降圧効果を示し、蛋白尿、腎機能、糸球体硬化指数を改善し腎保護効果がみられたが、SIRT1の発現に有意な増加は認めなかった。

## 結 論

オルメサルタンの腎保護効果はSIRT1とは独立した経路である事が示唆された。