

氏名	HASAN MD ZAHID
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第476号
学位授与年月日	平成29年3月24日
審査委員	主査 教授 田邊 一明
	副査 教授 紫藤 治
	副査 教授 竹下 治男

### 論文審査の結果の要旨

血圧調節において交感神経系が大きな役割を担っていることが知られている。本態性高血圧症のモデル動物であるstroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHRSP)では、従来、交感神経活性の亢進があることが報告されており、その原因の一部に脳内での酸化ストレス亢進が示唆されている。申請者は、交感神経活性の調節に重要な吻側延髄腹外側野 (RVLM) での酸化ストレスが高血圧発症に関与するかどうかを検討することを目的に、酸化ストレスを生成する酵素であるNADPH oxidaseの活性を失ったSHRSPを作成し、そのRVLMに注入した各種物質に対する反応を検討した。NADPH oxidaseの重要なコンポーネントである*p22phox*を欠損したSHRSP (以下SP. MESと呼ぶ) のRVLMに興奮性神経伝達物質であるglutamateを注入したときの血圧上昇はSHRSPに注入したときより有意に小さく、また、脳幹で測定した酸化ストレスのレベルはSP. MESでSHRSPより有意に低かった。更に、SHRSPにおける過剰な血圧上昇は、酸化ストレスのスキャベンジャーやNADPH oxidase阻害剤にて抑制された。また、angiotensin II receptor type 1 (AT1R)阻害薬でもSHRSPの過剰な反応を抑えることができた。これらの検討から、SHRSPではRVLMにおいて、AT1RやNADPH oxidaseの関与による酸化ストレスの亢進がみられ、これが交感神経の過剰な反応に繋がっていることが示唆された。さらに、SHRSPでは寒冷ストレス下での血圧上昇がSP. MESに比べて高く、SHRSPでの血圧上昇がAT1R阻害薬にて抑制出来ることから、AT1Rと NADPH oxidase活性化による酸化ストレス亢進がSHRSPのストレス反応性亢進に関連していることが示唆された。本研究は交感神経系中枢における酸化ストレス亢進が高血圧発症に重要な役割を果たしていることを示唆する学術的価値の高い知見であると考えられた。