




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第494号	氏名	福長直也
審査委員会委員	主査氏名	小野克重	
	副査氏名	田村彰	
	副査氏名	佐藤文憲	
<p>論文題目 Establishment of a model of atrial fibrillation associated with chronic kidney disease in rats and the role of oxidative stress (慢性腎臓病に合併した心房細動モデルの確立と酸化ストレスの関与について)</p> <p>論文掲載誌名 Heart Rhythm</p> <p>論文要旨 慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) 患者では心房細動 (atrial fibrillation: AF) 有病率が高いことが報告されている。しかしこれまで、適切な動物モデルがなかったため、その病態についての報告はほとんどなかった。本研究は、5/6腎摘 (5/6 nephrectomy: 5/6Nx) が、CKD 合併 AF モデルとして妥当であるかについて検証を行い、この病態における酸化ストレスの役割についても併せて検討した。8週齢雄 Sprague-Dawley (SD) ラットに 5/6Nx または Sham 手術を行った。浸透圧ミニポンプを皮下に植込み、新規抗酸化薬 (sodium zinc dihydrolipoylhistidinate: DHLHZn) 或いは生理食塩水 (vehicle: VEH) を持続投与した。4週間後に心臓を摘出し種々のアッセイを行った。その結果、(1) 5/6Nx は腎機能障害、血圧上昇、および耐糖能障害を惹起した。(2) 左房では 5/6Nx により α-smooth muscle actin (SMA) や collagen type1、NADPH oxidase の構成蛋白および malondialdehyde (MDA) の発現が亢進したが、DHLHZn 投与により抑制された。(3) 左房組織において組織アンジオテンシン II の含量が増加したが、DHLHZn 投与により抑制された。(4) Masson trichrome 染色によって、5/6Nx は左房の不均一な線維化を惹起していることが判明したが、DHLHZn はこれを抑制した。(5) 摘出心灌流実験で、5/6Nx は心房間伝導の遅延を生じた。また右房からの期外刺激により 5/6Nx 群では全例に心房細動が誘発されたが (8/8、100%)、DHLHZn 投与にて抑制された (3/8、38%、$p < 0.05$)。本研究はラットを用い、CKD に合併した心房細動モデルの確立に成功している。5/6Nx ラットの左房では、NADPH oxidase の構成成分蛋白が増加し、強力な抗酸化薬である DHLHZn が有効であったことから、この CKD-AF モデルにおいては、酸化ストレスの亢進が左房の線維化および AF 易誘発性に関与していると結論づけている。</p> <p>本研究は、5/6腎摘ラットを用いて慢性腎臓病モデルを作成し、このモデルで心房細動誘発の誘発率が著しく高いことを用いて慢性腎臓病における酸化ストレスの亢進が心房細動の誘発に関与することを初めて明らかにした意義あるものであり、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものであると判断した。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 福長 直也

論 文 題 目

Establishment of a model of atrial fibrillation associated with chronic kidney disease in rats and the role of oxidative stress

(慢性腎臓病に合併した心房細動モデルの確立と酸化ストレスの関与について)

要 旨

背景および目的:慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) 患者では心房細動 (atrial fibrillation: AF) 有病率が高いことが報告されている。しかしこれまで、適切な動物モデルがなかったため、その病態についての報告はほとんどなかった。本研究では、5/6 腎摘 (5/6 nephrectomy: 5/6Nx) が、CKD 合併 AF モデルとして妥当であるかについて検証を行い、この病態における酸化ストレスの役割についても併せて検討した。

方法: 8 週齢雄 Sprague-Dawley (SD) ラットに 5/6Nx または Sham 手術を行った。浸透圧ミニポンプを皮下に植込み、新規抗酸化薬 (sodium zinc dihydrolipoylhistidinate: DHLHZn) 或いは生理食塩水 (vehicle: VEH) を持続投与した。4 週間後に心臓を摘出し種々のアッセイを行った。

結果: (1) 5/6Nx は腎機能障害、血圧上昇、および耐糖能障害を惹起した。(2) 左房では 5/6Nx により α -smooth muscle actin (SMA) や collagen type1、NADPH oxidase の構成蛋白および malondialdehyde (MDA) の発現が亢進したが、DHLHZn 投与により抑制された。(3) 左房組織において組織アンジオテンシン II の含量が増加したが、DHLHZn 投与により抑制された。(4) Masson trichrome 染色によって、5/6Nx は左房の不均一な線維化を惹起していることが判明したが、DHLHZn はこれを抑制した。(5) 摘出心灌流実験で、5/6Nx は心房間伝導の遅延を生じた。また右房からの期外刺激により 5/6Nx 群では全例に心房細動が誘発されたが (8/8、100%)、DHLHZn 投与にて抑制された (3/8、38%、 $p < 0.05$)。

結論: 我々はラットを用い、CKD に合併した心房細動モデルの確立に成功した。5/6Nx ラットの左房では、NADPH oxidase の構成成分蛋白が増加し、強力な抗酸化薬である DHLHZn が有効であったことから、我々のこの CKD-AF モデルにおいては、酸化ストレスの亢進が左房の線維化および AF 易誘発性に関与し

ていると考えられた。