

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-730	12-235	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Deletion of angiotensin II type 1 receptor gene or scavenge of superoxide prevents chronic alcohol-induced aortic damage and remodelling. 1 型アンジオテンシン II 受容体遺伝子の除去あるいはスーパーオキシドの捕捉は慢性アルコールによる大動脈障害と線維化を阻止する		
執筆者		
Bai Y, Tan Y, Wang B, Miao X, Chen Q, Zheng Y, Cai L.		
掲載誌		
J Cell Mol Med. 2012;16(10):2530-8.		
キーワード		
アルコール、血管障害、ニトロソ化障害、アンジオテンシン II、スーパーオキシド		
要旨		
<p>目的:慢性的なアルコール摂取で様々な心血管系疾患の発症が増加する。その発症要因として、酸化ストレスによる障害が考えられている。さらに、アルコールによる酸化ストレスと血管障害に並行して、末梢および組織局在レニン-アンジオテンシン系の活性化が生じていることが見出されている。アンジオテンシン II (Ang II) は AT₁ 受容体を介して NADH 酸化酵素 (NOX) を活性化し、スーパーオキシド (SO_x) の産生を促進する。この研究は、慢性的なアルコール摂取が AT₁ 受容体に依存した SO_x の産生を介して血管障害を生じるかどうか検討した。</p> <p>方法:AT₁ 遺伝子を欠損した (AT₁-KO) マウスと対照 (WT) マウスを用い、エタノールを液体飼料 (4.8-5.4%) として 2 ヶ月間投与した。一部の実験では、スーパーオキシドディスムターゼ模倣剤 (MnTMPyP) 5 mg/kg を 2 ヶ月間、皮下投与した。投与終了後、胸部下行大動脈を採取し、組織病理学および免疫組織学的解析を行った。</p> <p>結果:WT マウスへのアルコール投与で、大動脈壁の肥厚と構造的な乱れが生じた。さらに、アルコール投与によって、大動脈の酸化障害やニトロソ化による障害、AT₁ mRNA 発現、NOX 発現、炎症反応、細胞死と細胞増殖、線維化が亢進していた。一方、これらの病的な変化は AT₁-KO マウスへのアルコール処置やアルコール処置 WT マウスへの MnTMPyP の投与でほぼ完全に抑制された。</p> <p>結論:この研究では、慢性アルコール摂取が Ang II/AT₁ 受容体を介して NOX を活性化し、SO_x やペルオキシナイトライトを産生して、大動脈のニトロソ化による障害や炎症反応、細胞死・増殖、線維化を生じることを示した。アンジオテンシン変換酵素阻害薬や Ang II 受容体遮断薬などによる Ang II/AT₁ 系の阻害や MnTMPyP のような SO_x の捕捉剤は、アルコールによる心血管系障害を阻止、あるいは治療する上で臨床的にも有効であると考えられる。</p>		