



## Intracellular renin protects cardiomyocytes from ischemic injury in diabetic heart

|       |                                                                                                                |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| メタデータ | 言語: Japanese<br>出版者: 浜松医科大学<br>公開日: 2016-05-21<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者: 野中, 大史<br>メールアドレス:<br>所属: |
| URL   | <a href="http://hdl.handle.net/10271/3001">http://hdl.handle.net/10271/3001</a>                                |

## 論文審査の結果の要旨

虚血再灌流時や糖尿病 (DM) の心筋細胞では、細胞内レニンが増加することや心不全加療中の DM 患者への直接的レニン阻害薬 (DRI) の追加投与により予後が悪化することが報告されているが、細胞内レニンが糖尿病心にどのような影響を与えるかは不明なところが多い。そこで、申請者は糖尿病心における虚血時のレニン発現、細胞内局在、およびミトコンドリア機能に対するレニンの作用について研究した。糖尿病モデルである Goto-Kakizaki ラット (DM) と Wistar ラット (non-DM) の摘出心をランゲンドルフ装置にて灌流し 90 分間の虚血モデルを作成し、心機能を測定した。虚血後に梗塞面積、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系、ミトコンドリア機能を測定した。また、細胞膜透過性(膜透過処理後)単離心筋細胞と単離ミトコンドリアを用いて、レニンのミトコンドリアへの作用も検討した。虚血後の心機能低下は、DM 群において non-DM 群より軽度であり、梗塞範囲も DM 群で有意に縮小した。DM 群では虚血域におけるレニンの発現が増加し、細胞質よりもミトコンドリアに多く存在した。DRI は DM 群の心機能を悪化させ、梗塞範囲を増大させた。さらに DRI は DM 群の虚血域におけるレニンの発現を有意に抑制した。細胞膜透過性(膜透過処理後)単離心筋細胞と単離ミトコンドリアへ各々レニンを曝露するとミトコンドリア膜電位は過分極し、ATP 産生が増加した。この効果は DRI の同時投与で抑制された。本研究より、糖尿病心筋において増加した細胞内レニンがミトコンドリアの電子伝達系に作用することで ATP 産生が保持され、心筋細胞が保護されたことが考えられた。

審査委員会は、糖尿病時において心筋細胞内レニンの増加による虚血耐性(虚血に対する細胞保護作用)を明確に示した研究であることを高く評価した。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 梅村 和夫

副査 山本 清二

副査 加藤 明彦