

# 要 約

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	藤 村 慶 子
<b>主 論 文 題 名</b> Ghrelin Protects against Renal Damages Induced by Angiotensin-II via an Antioxidative Stress Mechanism in Mice (アンジオテンシンIIによるマウスの腎障害に対するグレリンの抗酸化ストレス作用を介した腎保護効果)				
<b>(内容の要旨)</b> 成長ホルモン放出促進因子受容体 (Growth hormone secretagogue receptor : GHSR) の内因性リガンドとして同定されたグレリン (Ghrelin : Ghr) は胃より分泌される消化管ホルモンである。Ghrは心筋組織や血管組織において組織保護効果、抗加齢効果を認める。一方、血管作動性ホルモンであるアンジオテンシンII (angiotensinII : AngII) は様々な組織において酸化ストレスを上昇させ、組織障害を引き起こし、組織老化反応を加速させる。そこでAngIIによる腎組織障害に対するGhrの組織保護作用について検討した。 まずマウスにAngIIを1000ng/kg/minおよび3000ng/kg/min持続投与し腎障害を誘発させた。AngII投与開始2週間後よりGhrを100 $\mu$ g/kg/day連日2週間腹腔内投与した。その結果AngII持続投与により尿タンパク増加、尿細管障害マーカーの上昇、酸化ストレスの指標である4-Hydroxynonenal-2-nonenal (4HNE) 染色、組織老化の指標であるSenescence-associated $\beta$ -Galactosidase (SA $\beta$ -gal) 染色、腎組織線維化が増加したが、それらの変化をGhrは有意に抑制した。Ghr投与によりミトコンドリア (Mit) 由来の酸化ストレスの産生を抑制する uncoupling protein 2 (UCP2)、peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ coactivator 1 $\alpha$ の発現が増加し、Mit数が増加した。腎近位尿細管細胞由来HK-2細胞を用いた検討ではGhrはAngIIによるMitの膜電位を増加およびMit由来の活性酸素の産生亢進を抑制し、この効果はUCP2のsiRNAにより消失した。さらにAngIIを投与72時間後、SA- $\beta$ -gal活性の亢進、細胞周期抑制因子であるp53およびp21の発現上昇、transforming growth factor- $\beta$ 、plasminogen activator inhibitor-1の発現の上昇が認められた。これらの変化はHK-2細胞の細胞老化を意味し、Ghrの前投与より有意に抑制された。最後にGHSR欠損マウスの表現型を検討した。GHSR欠損マウスでは野生型マウスと比較して尿タンパクの増加、尿細管障害の増悪を認め、腎臓のSA $\beta$ -gal 染色や4HNE染色、線維化の増強を認めた。また電顕像ではMitの伸長が認められた。 以上の実験よりGhrは腎臓において、MitのUCP2の誘導を介し腎臓の酸化ストレスを抑制し、腎老化抑制効果、腎保護効果を発揮することが示された。さらに内因性のGhr/GHSR経路が腎臓組織の酸化ストレス調節において重要であることが示唆された。				