

(甲)

学位論文抄録

メタボリックシンドロームモデルラットに
おける血圧サーカディアンリズム異常の機序
(Novel mechanism for disrupted circadian blood pressure rhythm
in a rat model of metabolic syndrome)

末 田 大 輔

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻生体機能薬理学

指導教員

光山 勝慶 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻生体機能薬理学

学位論文抄録

【目的】

血圧サーカディアンリズム異常が心血管イベントの予測因子であることは種々の臨床研究の結果から明らかであるが、詳細な機序については不明である。メタボリックシンドロームモデルラットを用いて血圧サーカディアンリズム異常と自律神経系、アルドステロン、アンジオテンシンⅡとの関連について検討した。

【方法】

実験 1)

9 週令のメタボリックシンドロームモデルラット SHR/NDmcr-cp (SHRcp) に慢性テレメトリ持続計測システムを導入し、血圧、心拍数、活動性について検討した。同時に 10 週令から 14 週令の SHRcp を活動期(暗時 19:00-7:00) および非活動期(明時 7:00-19:00) に分けて代謝ケージにて 12 時間ずつ採尿し、血圧制御に関わる因子について詳細に検討した。対照群として、同様の実験を正常血圧ラット WKY ならびに高血圧モデルラット SHR に対しても同様の実験を行い、3 群間で比較検討した。

実験 2)

9 週令の SHRcp に慢性テレメトリ持続計測システムを用いたのちにアンジオテンシンⅡ 1 型受容体拮抗薬アジルサルタンを 0.1mg/kg/日, 0.3mg/kg/日, 1mg/kg/日をそれぞれ 19 時に 7 日間経口投与し降圧効果及び持続性を調べた。同時に 10 週令から 14 週令の SHRcp を活動期(暗時 19:00-7:00) および非活動期(明時 7:00-19:00) に分けて代謝ケージにて 12 時間ずつ採尿し、血圧制御に関わる因子について詳細に検討した。

対照群として、同様の実験を WKY ならびに SHR に対しても同様の実験を行い、アジルサルタンの効果について 3 群間で比較検討した。

実験 3)

9 週令の SHRcp に慢性テレメトリ持続計測システムを用いたのちにアジルサルタン 1mg/kg/日を 19 時に 4 週間経口投与した。高速フーリエ変換を用いたスペクトラム解析により、SHRcp の動脈圧を測定し、血圧変動、心拍数変動、収縮期血圧低周波数帯パワーならびに自発的圧受容器反射機能に対するアジルサルタンの効果について検討した。

実験 4)

11 週令の SHRcp を代謝ケージに導入しアジルサルタン 1mg/kg/日を 19 時に 4 週間経口投与した。24 時間ずつ採尿し、尿中ナトリウム排泄量について検討した。

【結果】

実験 1)

SHRcp は高血圧を呈したが、活動期と非活動期で血圧に有意差はなく non-dipper 型の高血圧を示した。また SHRcp は尿中カテコラミン排泄量、血中アルドステロン濃度、尿中アルドステロン排泄量は WKY や SHR と比較し、有意に増加していた。

実験 2)

SHRcp の血圧はアジルサルタン 0.1mg/kg/日投与にて、非活動期の平均血圧は活動期の平均血圧よりも低下傾向にあり、血圧サーカディアンリズム異常を正常化させる傾向が認められた。0.3mg/kg/日ならびに 1mg/kg/日投与にて、活動期と非活動期では同等の降圧効果を認めた。またアジルサルタン投与にて、尿中カテコラミン排泄量、血中アルドステロン濃度ならびに尿中アルドステロン排泄量は減少を認めた。

実験 3)

動脈圧スペクトラム解析にて SHRcp は WKY や SHR と比較し収縮期血圧の低周波数変動量 (LF of sBP) および動脈圧受容器反射感受性 (sBRG) の低下を認めた。アジルサルタンは低下した LF of sBP を低下させ、低下した sBRG を上昇させた。

実験 4)

アジルサルタン投与にて尿中ナトリウム排泄量の増大を認めた。

【結論】

アジルサルタンはメタボリックシンドロームモデルラットにおいて、暗時および明時にも降圧効果を示し、non-dipper 型高血圧や早朝高血圧の治療薬として期待できる可能性がある。またメタボリックシンドロームモデルラットにおいて、自律神経の破綻とアルドステロンの増加が血圧サーカディアンリズム異常と関与しており、それをアンジオテンシンⅡが仲介している可能性がある。