

末田大輔 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

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)

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にて報告されてきた。しかしながら、その詳細な機序についての報告はない。本研究は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ものである。

申請者は正常血圧ラット(WKY)、高血圧モデルラット(SHR)、SHRにレプチン受容体変異を加えたメタボリックシンドロームモデル(SHRcp)に慢性動脈圧カテーテルを挿入し、血圧/心拍数/活動性について検討した。同時に代謝ケージを用いて血圧制御に関わる因子について詳細に検討した。さらに各モデルにアンジオテンシン受容体拮抗薬アジルサルタンを投与し、アンジオテンシン受容体との関わりについても検討した。その結果、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 WKY や SHR と比較し、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が有意に増加していた。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)の上昇と動脈圧受容器反射感受性(sBRG)の低下を認めた。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した。アジルサルタンは上昇した LF of sBP を低下させ、低下した sBRG を上昇させた。

以上の結果から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ことが示唆された。

審査の過程において、血圧サーカディアンリズムの生理的な意義と種による違い、加齢によるサーカディアンリズムへの影響、SHRcp の血圧サーカディアンリズム異常が肥満に由来するのか、降圧薬の使用量や選択した薬剤の根拠、動脈圧スペクトラム解析の原理、sBRG の変化がサーカディアンリズムに及ぼす効果、各ホルモンの経時的濃度変化とサーカディアンリズムの関連性、サーカディアンリズム異常における時計遺伝子の関与やそのホルモン調節の可能性、などに関して質疑応答がなされ、申請者からは概ね適切な回答や考察が述べられた。

本研究はメタボリックシンドロームモデル動物において血圧サーカディアンリズム異常の存在を明らかにし、その機序にアンジオテンシンⅡを介したアルドステロン増加と自律神経異常が関与する可能性を示した点で学位に値すると評価された。

審査委員長 代謝内科学担当教授

荒木栄一