慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	アンジオテンシンII受容体遮断薬およびCa拮抗薬の慢性経口投与による高血圧ラットの循環調節の線形性の低下と非線形性の亢進
Sub Title	
Author	大波, 敏子(Onami, Toshiko)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.2 (2005. 6) ,p.26-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050602-0026

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬およびCa拮抗薬の慢性経口投与による高血圧ラットの循環調節の線形性の低下と非線形性の亢進

大　波　　敏　子

内容の要旨

生体における正常状態では循環調節の線形性が低く、非線形性が高いことが知られている。これまで著者の研究室では高血圧自然発症ラット（SHR）では、正常血圧ラット（WKY）に比べて神経性循環調節の線形性が高く、非線形性が低いことを報告してきた。そこで、本研究ではSHRにカンデサルタンとアムロジピンを14日間経口投与することより、腎交感神経活動（RSNA）と血圧（BP）およびRSNAと腎血流量（RBF）の相関の線形性および非線形性がどのように変化するかを検討した。

（対象と方法）

動物は15週齢のSHRを用いた。(1) プロトコール１；SHRにカンデサルタン１mg/kg/日（n＝13）、アムロジピン５mg/kg/日（n＝７）またはvehicle（n＝７）を２週間経口投与し、RSNAとBP、RSNAとRBFの相関の線形性、非線形性を比較した。(2) プロトコール２；アムロジピンがSHRの高い線形性を低下させると仮定すると、その機序としてNOの増加が考えられるため、SHRにアムロジピン５mg/kg/日とL-NAME1.5mg/kg/日（n＝９）を２週間経口で同時投与し、RSNAとBP、RSNAとRBFの相関の線形性、非線形性をアムロジピン単独投与群（n＝７）と比較した。各薬剤を投与したSHRの血圧、心拍数、腎交感神経活動、腎血流量を無麻酔状態で同時に記録し、A/D変換器に取り込んだ。得られたデータを線形解析であるスペクトル解析により分析し、さらに伝達関数のコヒーレンスを求めた。また、非線形解析としては相互情報量を用いた。

（結果）

(1) カンデサルタン、アムロジピン投与群で有意なBP低下およびRBFの増加を認めた。RSNAはカンデサルタン群で有意に抑制されたが、アムロジピン群では有意には抑制されなかった。RSNAからBP、RSNAからRBFへの伝達関数のコヒーレンス（線形性）は、カンデサルタン群、アムロジピン群でvehicle群と比較して有意に低下し、相互情報量（線形性と非線形性）は有意に増加した。

(2) アムロジピンとL-NAME同時投与群ではvehicle群と比べて有意な血圧上昇と腎交感神経活動の低下を認めた。また、RSNAからBP、RSNAからRBFへの伝達関数のコヒーレンスは、アムロジピン投与群と比較して有意に高値であった。さらに、RSNAとBP、RSNAとRBFの相互情報量はアムロジピン単独投与群と比較して有意に低値であった。

以上のことから、カンデサルタンとアムロジピン投与によりSHRの高い線形性が低下し、低い非線形性が増加することが示された。カンデサルタン投与群の線形性低下、非線形性亢進の機序として交感神経系の抑制およびレニンーアンジオテンシン系の抑制が考えられたが、アムロジピン投与群においては有意な交感神経活動の抑制を認めず、レニンーアンジオテンシン系を抑制しないことからその機序としてNOの増加の関与が示唆された。カンデサルタン、アムロジピンのように循環調節の線形性を低下させ、非線形性を亢進させる薬剤は、高血圧患者の不良な予後を改善することが期待される。

論文審査の要旨

高血圧自然発症ラット（SHR）では、対照のウイスター京都ラット（WKY）に比し神経性循環調節線形性が高く、非線形性が低いと考えられている。このようなSHRにおいて、腎交感神経活動（RSNA）と血圧（BP）およびRSNAと腎血流量（RBF）の相関の線形性および非線形性を観察し、これらの関係がアンジオテンシンⅡ受容体阻害薬のカンデサルダン（Cad）とカルシウム拮抗薬のアムロジピン（Am）を投与した時にどのように変化するか検討し、これらの薬剤の高血圧治療における有用性を比較検討した。

SHRにおいて両薬剤ともBPの低下とRBFの増加をもたらした。その際、CadはRSNAを優位に抑制したが、Amは軽度の抑制にとどまった。RSNAからBP、RSNAからRBFへの伝達関数のコヒーンスは、vehiche投与に比し、両薬剤投与で有意に低下し、相互情報量は増加した。Amの単独投与とAmと一酸化窒素（NO）の阻害薬であるL-NAMEの併用投与とを比較すると、Amの単独投与時に線形性が低下し、非線形性が増加した効果が、L-NAMEの投与で抑えられてしまった。以上の結果から、両薬剤ともSHRの高い線形性を低下させ、低い非線形性を増加させることが明らかにされた。その際、Cadレニン・アンジオテンシン系と交感神経系の抑制により、Amは降圧とともにNOを増加させてこのような効果を呈していると結論した。

このような論文に対し、まず循環制御に関するこのような研究において、線形性や非線形性という用語を用いることでかえって解り難くしている可能性があるとされた。さらにこのような実験システムにおいてARBのような複雑な作用機序の薬剤でなく、作用機序が簡単な薬剤で十分に検討した上で、今回のような薬剤の検討をすべきであったと助言された。

次に多くの臨床研究成績から推測し、Cadに比しAmの効果がかなり劣ると考えられたが、本研究では交感神経活動を低下させる傾向を示すなど、Amが良好な効果を示したことが注目された。本研究者はAmによるNOの増加効果に注目したが、SHRにNO阻害薬であるL-NAMEを投与すると血圧が上昇すること、Amの投与で線形性の低下と非線形性の増加がみられたが、この効果がL-NAMEの投与で消失したことから、NOの何らかの関与があることは確かであるが、Amの効果に関してはさらに検討が必要であるとされた。

本論文は学位申請論文であるが、そのまとめ方や論文の書き方が練れていない部分があり、ラットの実験条件や本研究で重要な位置を占めるNOの役割などに関して、記述をしっかりさせる必要があるとされた。

以上のように本論文では、線形性や非線形性という一般的でない言葉が十分に説明されていなかったり、論文の書き方に問題が指摘されたが、代表的な２種の降圧薬の効果を循環制御という新しい角度から検討した点で、この領域で価値ある研究と評価された。

論文審査担当者　主査　内科学　猿田　享男
内科学　小川　聡　薬剤学　谷川原　祐介
医化学　末松　誠
学力確認担当者：北島　政樹、小川　聡
審査委員長：小川　聡

試問日：平成17年 2月28日