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

Title	肥満高血圧におけるプロレニンを介したインスリン抵抗性発生機序の解明
Sub Title	Contribution of (pro)renin receptor to the development of insulin resistance in obese hypertension
Author	釜蒄, 正(Kamayachi, Tadashi)
Publisher	
Publication year	2011
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2010.)
JaLC DOI	
Abstract	Obeseおよびleanの肥満合併高血圧モデルラットに(プロ)レニン受容体ブロッカーであるdecoyとそのscrambleを12週投与し、インスリン抵抗性への影響を検討した。腹腔内糖負荷テストでは、未治療群obeseがleanより血糖値は高く、scramble治療では変化せずdecoy治療で改善した。インスリン感受性テストでは、インスリン投与後90分と120分後の血糖低下が、scrambleでは改善なかったが、decoyで改善した。obese未治療群よりdecoy治療で骨格筋Arkリン酸化が亢進していた。
Notes	研究種目：若手研究(B) 研究期間：2009～2010 課題番号：21790820 研究分野：医歯薬学 科研費の分科・細目：内科系臨床医学・腎臓内科学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_21790820seika

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.

様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 23 年 6 月 16 日現在

機関番号：32612
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2009～2010
課題番号：21790820
研究課題名（和文）肥満高血圧におけるプロレニンを介したインスリン抵抗性発生機序の解明
研究課題名（英文）Contribution of (pro)renin receptor to the development of insulin resistance in obese hypertension

研究代表者
釜蒭　正　(KAMAYACHI TADASHI)
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：40365234

研究成果の概要（和文）：
Obese および lean の肥満合併高血圧モデルラットに（プロ）レニン受容体ブロッカーである decoy とその scramble を 12 週投与し、インスリン抵抗性への影響を検討した。腹腔内糖負荷テストでは、未治療群 obese が lean より血糖値は高く、scramble 治療では変化せず decoy 治療で改善した。インスリン感受性テストでは、インスリン投与後 90 分と 120 分後の血糖低下が、scramble では改善なかったが、decoy で改善した。obese 未治療群より decoy 治療で骨格筋 Ark リン酸化が亢進していた。

研究成果の概要（英文）：
We studied the influence of insulin resistance when we administered obese and lean hypertensive rats (pro) renin receptor blocker, the decoy and its scramble for 12 weeks. Intraperitoneal glucose tolerance test results in obese was higher than lean in the glucose level in the untreated group. The scramble treatment group had no change in blood glucose, but the decoy treatment group was improved. The intraperitoneal insulin tolerance test compared before and after administration of insulin to glucose levels after administration of insulin in 90 minutes and in 120 minutes. The scramble treatment did not improve lowering blood glucose levels, but the decoy treatment improved. The obese decoy treatment group had increased the skeletal muscle Ark phosphorylation more than the obese untreated group.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
2009 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
総　計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：内科系臨床医学・腎臓内科学
キーワード：（プロ）レニン受容体、メタボリックシンドローム、インスリン抵抗性

１．研究開始当初の背景

心血管疾患の危険因子の重積により重症化するメタボリックシンドロームは社会的な問題となっている。最近、組織レニン・アンジオテンシン系の調節因子として組織プロレニン受容体が明らかになった。

２．研究の目的

組織プロレニン受容体が同病態においてどのような働きをするのかを解明することである。

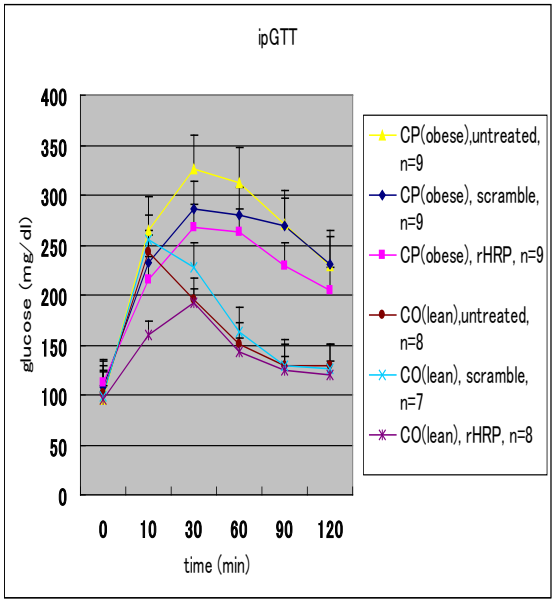
３．研究の方法

本研究では、肥満合併高血圧モデル動物である SHR/NDmcr-cp（コレツキーラット）に（プロ）レニン受容体ブロッカーである HRP decoy とその scramble decoy を投与し、（プロ）レニン受容体のインスリン抵抗性への影響を検討した。SHR/NDmcr-cp ラットは lean と obese に分け、エサは全て正塩食とし、治療は scramble decoy と HRP decoy を 6 週間皮下投与したものに分けた。12 週後に腹腔内糖負荷テスト(ipGTT)インスリン感受性テスト(ipITT)を行った。また、生化学データも計測した。さらにウェスタンブロットを行い、decoy 治療による Ark リン酸化の影響を確認した。

４．研究成果

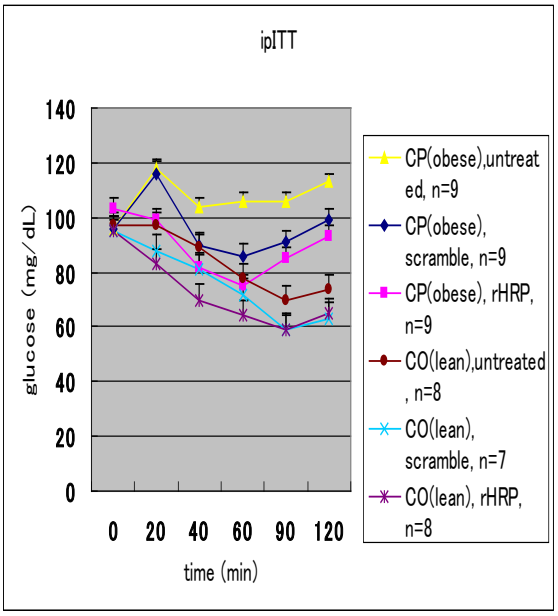
（１）ipGTT の結果：
次ページのグラフのようになった。

本実験の結果 ipGTT では未治療群(untreated)では obese(CP)が lean(CO)より血糖値は高く、scramble 治療群(scramble)では血糖値はほぼ変化なかったが decoy 治療群(rHRP)で改善した。



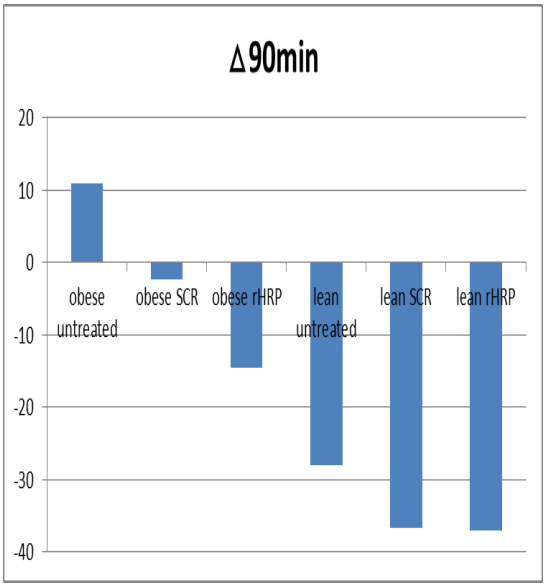
（２）ipITT の結果：

以下のグラフのようになった。

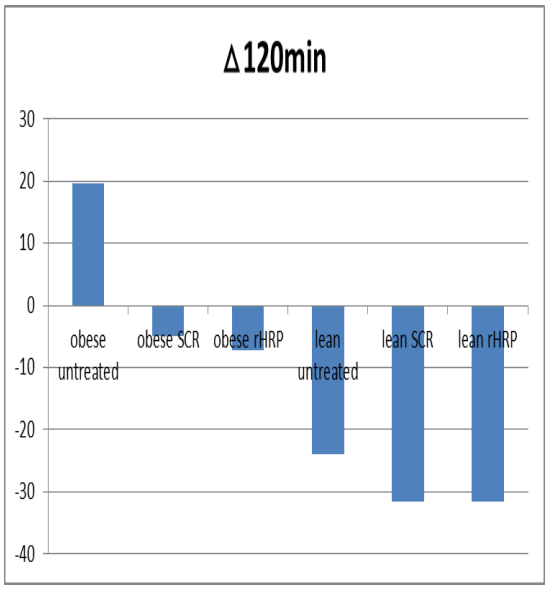


ipITT ではインスリン投与後 90 分と 120 分後の血糖値をインスリン投与前と比較した。

以下はインスリン投与後 90 分

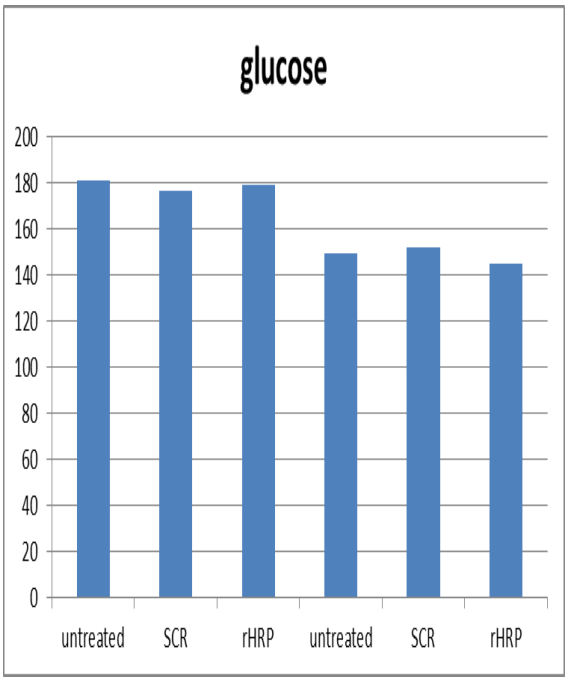


以下はインスリン投与後 120 分



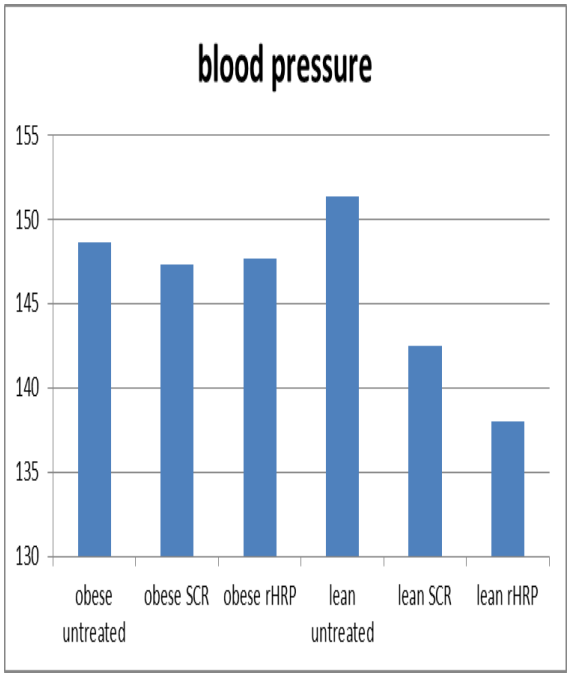
lean は obese より血糖値が大きく下がった。未治療群と scramble 治療群では大きな改善はなかったが、decoy 治療群では obese と lean の差が縮小し、有意差が消失した。

②血糖値のグラフ



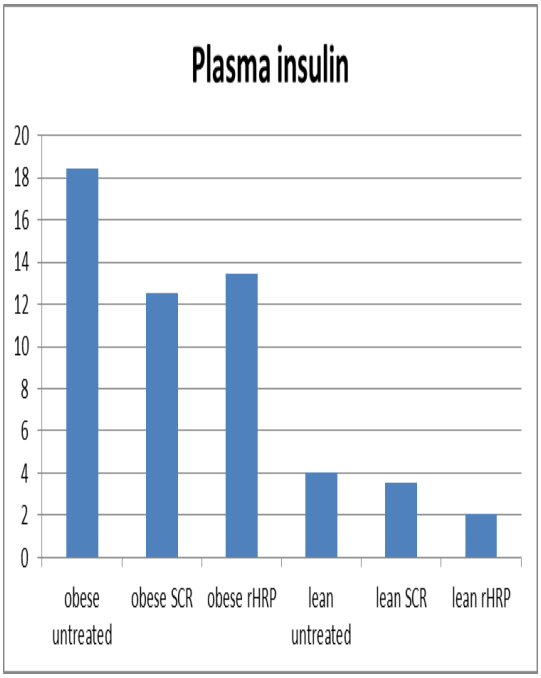
Obese 群のほうが高い傾向が見られた。

（3）生化学データの結果



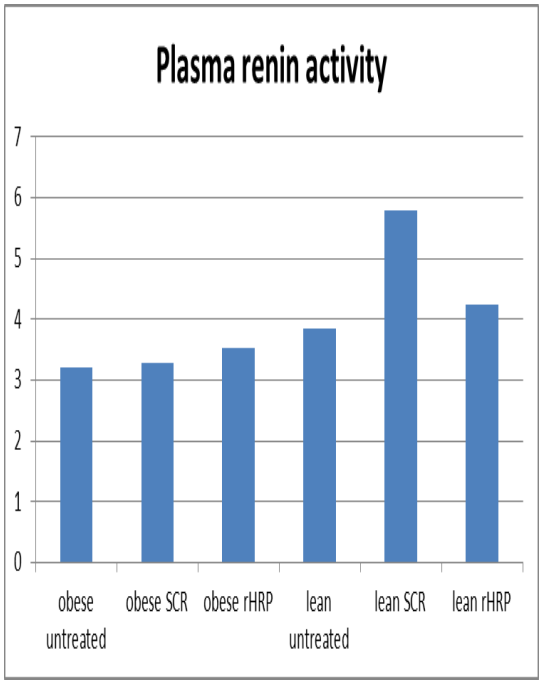
明らかな有意差はなかった。

③血漿インスリン濃度のグラフ



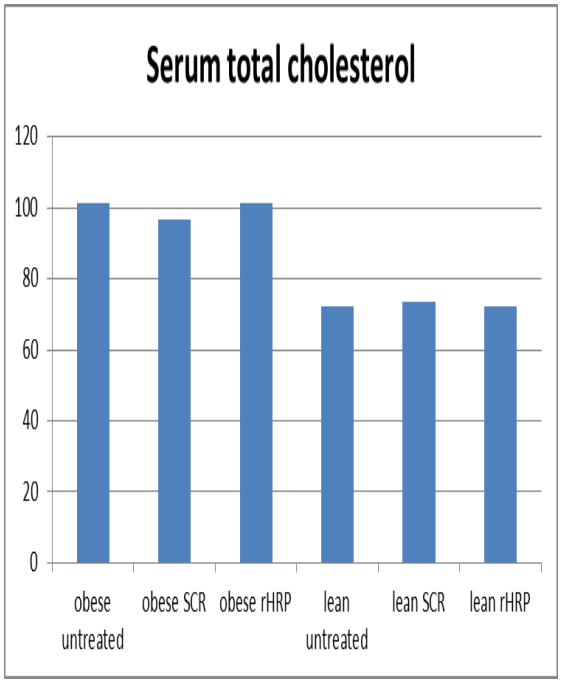
Obese の方が有意に高値であった。

④血漿レニン活性のグラフ



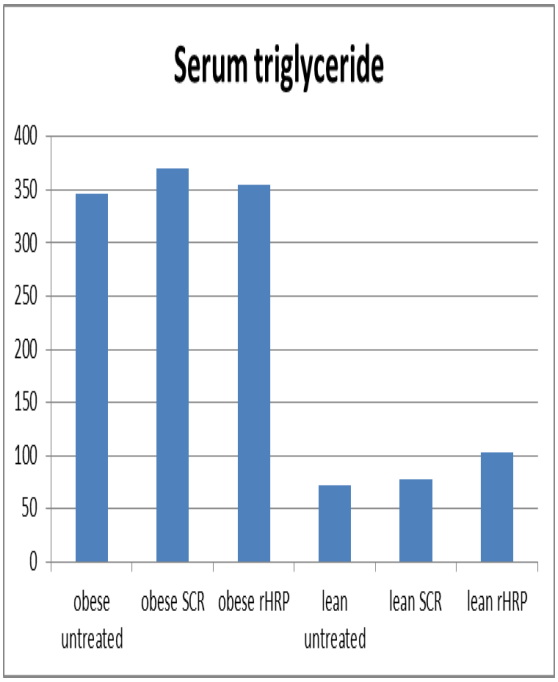
Obese 群と lean 群の間に、有意な差は認められなかった。

⑤血清総コレステロールのグラフ



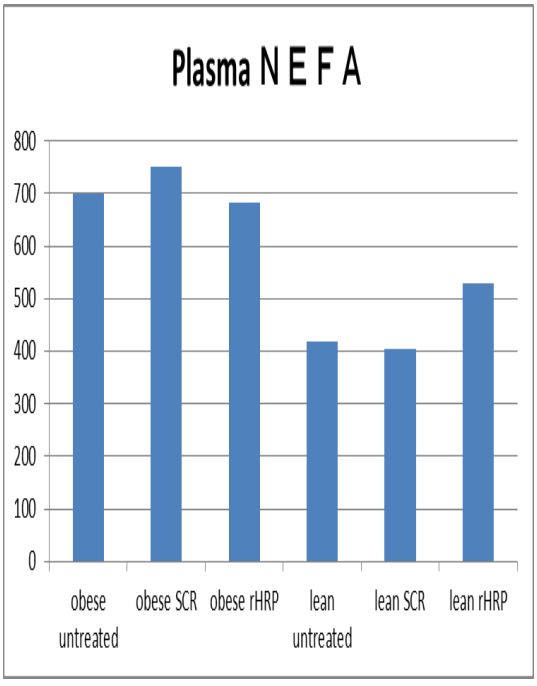
Obese 群の方が、有意に高値であった。

⑥血清中性脂肪のグラフ



Obese 群の方が、有意に高値であった。

⑦不飽和脂肪酸のグラフ



Obese 群の方が、有意に高値であった。

またウェスタンブロットを行い、obese 未治療群より obese　decoy 治療で Ark リン酸化が起こっている傾向が見られた。
これらの結果から、（プロ）レニン受容体はメタボリックシンドロームのインスリン抵抗性に関与している可能性が示唆された。

５．主な発表論文等
（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計０件）

〔学会発表〕（計１件）
①第 14 回国際内分泌学会議
2010 年 3 月 28 日
釜萢　正
発表表題：　Contribution of (pro)renin receptor to the development of insulin resistance in obese hypertensive rats
発表場所：　日本　京都

〔図書〕（計０件）

〔産業財産権〕
○出願状況（計０件）
○取得状況（計０件）

〔その他〕
ホームページ等
なし

６．研究組織
(1)研究代表者
釜萢　正　（KAMAYACHI TADASHI）
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：40365234

(2)研究分担者
なし

(3)連携研究者
なし