

[課程一 2]

審査の結果の要旨

氏名 永江 愛

本研究は肥満における血圧上昇機序において重要な役割を担っていると考えられる脳内酸化ストレスと中枢性交感神経系を明らかにするため、「肥満ラットの脳内において、NADPH oxidase 活性亢進を介して ROS 産生が上昇しており、それが交感神経系亢進を来たして血圧上昇を引き起こす」という仮説をたてて、Sprague-Dawley(SD)ラットに高脂肪食を 6 週間負荷して肥満初期のモデルを作成し、脳内酸化ストレス増大と交感神経系亢進が肥満の初期段階で亢進し、高血圧発症の引き金として重要な役割を果たしているか否かを検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. SD ラットに高脂肪食を 6 週間負荷することにより、内臓脂肪蓄積を伴う体重増加と軽度の血圧上昇を呈する初期段階の肥満高血圧モデルを作成した。このモデルは、対象ラットに比較し、有意な血中インスリン値の上昇およびインスリン抵抗性の指標である HOMA-IR 値の著明な上昇を呈した。また、血清レプチン値の有意な上昇を呈した。
2. この肥満高血圧モデルは、尿中エピネフリンおよびノルエピネフリンの排泄量の上昇を呈した。また、交感神経節遮断薬であるヘキサメソニウムを静脈内投与した際の降圧の程度が大きかったことより、全身性に交感神経活動が亢進し、それが高血圧の原因である可能性が示唆された。
3. SOD 類似物質である tempol および NADPH oxidase 阻害剤 diphenyleneiodonium(DPI)を側脳室内に投与した際の血圧、腎交感神経活動(RSNA)の抑制反応は、高脂肪食負荷ラットにおいて有意に増大していた。
4. 高脂肪食負荷ラットの視床下部において、lucigenin 化学発光法を用いて測定した NADPH oxidase 活性が有意に増加していた。また、NADPH oxidase コンポーネントである p22^{phox}、p47^{phox}、gp91^{phox} の mRNA 発現も高脂肪食負荷ラットの視床下部において有意に亢進していた。

以上、本論文は SD ラットに高脂肪食を 6 週間負荷して初期段階の肥満高血圧モデルを作成し、このモデルにおいて、全身性に交感神経活動が亢進していることを確認した。その上で、この初期段階の肥満高血圧モデルでは、NADPH oxidase 刺激に基づく脳内の酸化ストレス上昇による中枢性交感神経活動を介して血圧上昇を生じている可能性を示した。

このように、肥満高血圧モデルにおいて中枢性血圧調節機構として重要な視床下部における酸化ストレスレベルに注目して、交感神経系との関連を明らかにしたのは本研究がはじめてであり、肥満における血圧上昇機序転写因子の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。