

【43】

氏 名 (本 籍) 佐 藤 雄 二 (北海道)

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 博 甲 第 241 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 59 年 3 月 24 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当

審 査 研 究 科 医 学 研 究 科 生 化 系 専 攻

学 位 論 文 題 目 DOCA高血圧ラットにおけるKの降圧機序

主 査 筑波大学教授 医学博士 熊 田 衛

副 査 筑波大学教授 医学博士 小 磯 謙 吉

副 査 筑波大学教授 医学博士 東 篠 静 夫

副 査 筑波大学教授 医学博士 堀 原 一

副 査 筑波大学教授 医学博士 藪 田 敬 次 郎

論 文 の 要 旨

DOCA-Salt高血圧ラットを用いて、Kの降圧作用ならびにNa利尿作用における腎交感神経中枢norepinephrine(NE)作働ニューロンの関与について検討した。DOCA-SaltラットはDOCA-Salt (1%NaCl)投与1週間後より有意は血圧上昇を示し、4週間後には収縮期血圧が 181 ± 3 mmHgに達した。これに対し、0.2%KClあるいは1%KClを1%NaClに添加し飲料水として投与すると、DOCA-Saltラットの血圧上昇は用量依在的に抑制され、4週間後の収縮期血圧はおおの145 \pm 3および120 \pm 1 mmHgであった。また、1%KClの同時投与はDOCA-Salt投与によるNa貯留を軽減するとともに、1週間後および4週間後におけるNaスペースの増加をも抑制した。さらにDOCA-Salt投与2週間後よりKを投与した場合にも、Naスペースの減少と有意な降圧が認められた。そこで、KのNa利尿作用における腎交感神経系および中枢NE作働性ニューロンの関与を検討するため、DOCA-Salt投与4週間後に組織NE turnover rateを ^3H -NEまたは α -methyl-p-throsineを用いて測定した。腎NEのturnover rateはDOCA-Saltラットでは対照群にくらべいずれの方法においても亢進していたが、KClの同時投与はこのturnover rateの亢進を有意に改善した。さらに、視床下部および延髄のNF turnover rateはDOCA-Saltラットでは対照群にくらべ遅延していたが、0.2%KCl投与によりこの遅延は改善した。以上の結果、DOCA-Salt高血圧ラットにおけるKの降圧作用はNa利尿に基づく細胞外液量の増加の抑制に起因し、このKのNa利尿作用ならびに降圧作用

に、腎交感神経系の抑制が重要であるとともに、その機序に視床下部、延髄の交感神経抑制ニューロン系が関与することが示唆された。

審 査 の 要 旨

この論文に対して、審査会の席上寄せられた主要なコメントは以下の通りである。佐藤雄二氏との討論の結果、審査員一同最終的に納得した。

1. ネズミのDOCA-Salt高血圧モデルは、ヒトの本態高血圧とどの範囲で類似であるかに関し、ヒトの本能性高血圧患者のうちsalt-sensitiveなグループとの類似性が大きく、発病機構に関しても共通なものがあると予測される旨、証拠をあげて説明があった。
2. 本高血圧モデルにおけるKの降圧効果は、①Na利尿か、②交感神経活動の抑制によるのかにつき討論し、本高血圧モデルにおいてはNa蓄積と交感神経活動の亢進が相互に関連し合っ、一種の悪循環を形成していて、Kの降圧作用には、①、②が共に関与していると考えられる旨説明された。
3. 交感神経系は高血圧の発症には関係するが維持には中心的役割りをはたさないのではないかとの質問に対し、システムアプローチを用いて病態を解明する本研究の結果は、交感神経活動の亢進が、高血圧の発症と維持にいずれも関与していると考えられるむね説明された。
4. Post-DOCA高血圧、DOCA-escape現象と本実験結果との関係がのべられ、これらの知見と本実験とは矛盾しない点が説明された。
5. 本研究の次のステップとして高血圧発生の各段階における腎神経の切断、腎移植、また本モデルにおけるプロスタグランジン系との関連などがあげられ、佐藤氏も同意した。
6. 結論として、本論文の意義、実験方法、結果の意味づけ等いずれの点もきわめてすぐれた点が、審査員一同の一致した感想であった。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。