

氏名(本籍)	いわした 岩下	そう 聡	(福岡県)
学位の種類	博士(学術)		
学位記番号	博甲第2700号		
学位授与年月日	平成13年3月23日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	体育科学研究科		
学位論文題目	A mechanism of blood pressure elevation related with a high-fat diet in rats: Involvements of metabolic and hormonal pressor factors on sympathetic nervous activity and blood pressure pressure (高脂肪食によるラットの血圧上昇機序：体内の昇圧因子が、交感神経活動および血圧に及ぼす影響)		
主査	筑波大学教授	農学博士	鈴木正成
副査	筑波大学教授	医学博士	松田光生
副査	筑波大学助教授	医学博士	鯨坂隆一
副査	筑波大学講師	博士(心理学)	加藤克紀

論文の内容の要旨

研究の目的

肥満は数多くの循環器および代謝性疾患の危険因子とされ、中でも、心疾患や脳血管疾患などと関連のある高血圧は、肥満者に多発する。その肥満の発生には食生活の欧米化に伴う高脂肪食化が強く関与している。肥満による血圧上昇機序について、交感神経活動増大の関与が示唆されている。したがって、高脂肪食による食事性肥満における血圧上昇機序について、交感神経系の関与を中心に検討することは意義深いと思われる。本論文はラットを用いて、高脂肪食の血圧上昇機序における交感神経系の役割について検討したものである。

研究1 高脂肪食による血圧上昇と昇圧因子の動態

高脂肪食は交感神経活動を活性化し血圧を上昇させるか、また、昇圧因子にどのような変動をもたらすかについて、高炭水化物を対照に検討した。

その結果、実験食3週で、高脂肪食群で脂肪組織重量の増大、血中レプチン濃度の上昇、および全身のインスリン感受性が低下した。一方16週では、高脂肪食群で血圧、脂肪組織重量、尿中カテコールアミン排泄量、血中インスリン濃度、血中グルコース濃度および血中レプチン濃度が上昇し、骨格筋インスリン受容体含量が低下した。

すなわち長期の高脂肪食により脂肪組織重量が増大し、それに合わせて、交感神経活動の増大と、血圧の上昇が生じた。この高脂肪食による血圧上昇は、血中のインスリン、グルコースおよびレプチン濃度の上昇や全身のインスリン感受性の低下など、様々な交感神経活動増大因子によって引き起こされるとの基本的情報が得られた。

研究2 高脂肪食による腎交感神経活動および血圧の上昇

長期にわたる高脂肪食が、腎交感神経活動を増大させるか、また腎血流量とナトリウム排泄率を低下させるかについて、高炭水化物食を対照に検討した。

その結果、高脂肪食群で、平均血圧が有意に高くなり、さらに腎交感神経活動が有意に高く、腎血流量および、摂取ナトリウムの尿中への排泄率は有意に低下した。

すなわち、長期の高脂肪食により、腎臓の交感神経活動が増大し、それに伴い血圧の上昇をみた。この高脂肪食による腎臓の交感神経活動の増大は、腎臓の血流量を低下させて、摂取ナトリウムの尿中への排泄率を低下させた結果、体内のナトリウム貯留量の増大、それに伴う血液量の増大をもたらし、血圧を上昇させる機構が働いていると推定された。

研究3 レプチンの脂肪組織内投与による求心性神経系を介する腎臓の交感神経活動増大

レプチンの脂肪組織内投与が、血圧および腎臓の交感神経活動を増大させるかについて、生理食塩水投与群を対照に検討した。

その結果、腎交感神経活動はレプチン (10 or 100 ng/kg) 投与で、濃度依存的に増大したが、血中インスリン濃度、血中レプチン濃度、血中グルコース濃度および血中乳酸濃度はほとんど変動しなかった。また、血圧および心拍数は、レプチン投与により有意な変動を示さなかった。

すなわち、レプチンの脂肪組織内投与は、血中のレプチンその他の交感神経活動増大因子を変動させることなく、腎臓交感神経活動を増大させたので、この現象は求心性神経を介して引き起こされたと推測される。高脂肪食で血中レプチン濃度が高かったことは、脂肪組織のレプチンの合成が増大し、組織中含量が増大していたことによると推察される。したがって、高脂肪食による血圧上昇には、脂肪組織レプチン合成の増大、それによる求心性神経を介する腎交感神経活動増大が関与していると考えられる。

研究4 拳峯筋におけるインスリンの微小循環系血流量増大作用の確認

インスリンは骨格筋微小循環系に対して、血管径や血流量など、血管拡張反応を引き起こし、血圧を低下させることに貢献できるか否かを検討した。

その結果、インスリンの静脈投与で拳峯筋の細動脈直径が増大し、細動脈および毛細血管の赤血球流速が増大すること、また、血管径と赤血球流速から算出した血流量が、インスリン投与により増大することを確認した。

したがって、高脂肪食で血中インスリン濃度が高いのに、血圧が上昇した(研究1)理由の一部は、骨格筋のインスリン受容体含量の減少(研究1)などによる、インスリン感受性の低下にあると言える。

全体的考察

本論文では、高脂肪食による血圧上昇機序について検討した結果、高脂肪食は脂肪組織量を増大させ、全身の交感神経活動を増大させて、血圧を上昇させることが確認された(研究1)。その場合、腎臓の交感神経活動も、高脂肪食により増大していることを認めた(研究2)。これは、脂肪組織によるレプチン合成が増大し、そのレプチンが脂肪組織からの求心性神経を介して腎交感神経活動を増大させる系を介するものであることをはじめて指摘した。また、高脂肪食により骨格筋のインスリン受容体含量が減少して、インスリン抵抗性が発生することも、インスリンの血管拡張作用を低下させ、血圧上昇に関与することも示唆した。

以上のことを背景に高脂肪食により腎臓の血流量の低下、それに伴う摂取ナトリウムの尿中への排泄率の低下がもたらされ、血圧上昇をみたものと推察された。

審査の結果の要旨

本論文は高脂肪食に伴う肥満の発生と血圧上昇のメカニズムに、交感神経活動の増大が関与していることを指摘し、脂肪組織で生成される肥満ホルモンのレプチンが求心性神経系を介して腎臓交感神経活動を刺激するという新知見を提示した点で評価される。

よって、著者は博士(学術)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。