



Title	本態性高血圧症患者における血中内因性ウアバイン様因子に関する研究
Author(s)	長谷川, 卓志
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35286
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	はせがわ　たくし 長谷川　卓　志
学位の種類	医　学　博　士
学位記番号	第　　7 6 7 2　　号
学位授与の日付	昭 和 62 年 3 月 26 日
学位授与の要件	医学研究科内科系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	本態性高血圧症患者における血中内因性ウアバイン様因子に関する研究
論文審査委員	(主査) 教 授 熊原 雄一 (副査) 教 授 岸本 進　　教 授 吉田 博

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

内因性ウアバイン様因子は、本態性高血圧症患者血中に存在し、その病因に一部関与していると推定されている。しかしながら、本因子の存在と役割について不明な点が少くない。本研究は、新しい Na^+ 、 K^+ -ATPase阻害活性測定法と、家兎抗ウアバイン抗体によるRIA法を開発し、本態性高血圧症患者血中におけるウアバイン様因子の存在と、食塩負荷による本因子の変動について検討することにより、本態性高血圧症発症における本因子の意義解明を目的とした。

〔方 法〕

対 象：本態性高血圧症患者16名（平均年齢 49 ± 15 歳）と対照健康人10名（平均年齢 51 ± 15 歳）について、早期空腹時に安静臥床1時間後血圧測定後、採血を行い Na^+ 、 K^+ -ATPase阻害活性、ウアバイン様免疫活性を測定した。次に、入院中の本態性高血圧症患者8名（平均年齢 53 ± 3.7 歳）について、1日食塩摂取2gの減塩食を5日間継続後20gの増塩食を6日間与え、各期間最終日の翌朝空腹時に血圧測定後、血漿 Na^+ 、 K^+ -ATPase阻害活性、ウアバイン様免疫活性、血漿レニン活性、ヘマトクリット値を測定した。尿中Na排泄量（UNaV）は朝9：00より翌朝9：00迄の24時間量として測定した。

血液処理：血漿2mlにエタノール4mlを加え 90°C 2分加熱後沈澱を10,000rpm10分遠沈し、上清を減圧乾固後1ml H_2O に溶解、SeP PaK Silicaにかけ、20mlの H_2O で洗浄後52.8%エタノールで溶出される分画を減圧乾固後1mlの0.58%エタノールに溶解し、 Na^+ 、 K^+ -ATPase阻害活性とウアバイン様免疫活性を測定した。

測定法： Na^+ 、 K^+ -ATPase阻害活性測定；遊離リンの定量はトリブデン酸TritonX-100による濁度を660nmにより測定した。ウアバイン様免疫活性測定；ウアバイン-B S AをFreund's complete adjuvantと共に2週間おきに4回皮内注射し作成した。家兎抗ウアバインを用い、 ^3H -ウアバイン溶液に血液抽出試料を加え25℃にて20分、インキュベーションし、活性炭にてB F分離後、液体シンチレーションカウンターにて測定した。

[成績]

Na^+ 、 K^+ -ATPase阻害活性測定：ウアバインと K^+ イオンは、拮抗的に阻害する事が知られており、測定緩衝液中のKCl 0.1mMでウアバインによる50%阻害は $5 \times 10^{-8}\text{M}$ であるに対し、KCl 10mMでは 10^{-5}M であった。バイナジウムによる阻害は、KCl 0.1mMではみられずKCl 10mMでは50%阻害は 5×10^{-7} であった。以上より測定緩衝液中のKCl 0.1mMで阻害を認めるものをウアバイン様因子、KCl 10mMで阻害を認めるものを非ウアバイン様因子として検討した。

ウアバイン様免疫活性：家兎抗ウアバイン抗体を用いたRIA法では、ウアバインによるEC50は $2.5 \times 10^{-9}\text{M}$ であった。ジゴキシンによるEC50は $5 \times 10^{-8}\text{M}$ であった。患者血液処理サンプルによる希釈曲線は、ウアバインの標準曲線と平行であった。

本態性高血圧疾患患者血中における血中ウアバイン様因子の検討：ウアバイン様阻害因子は本態性高血圧疾患患者では($23.9 \pm 4.1\%$ inhibition), 健常人($4.1 \pm 3.2\%$ inhibition), に比べ有意($P < 0.01$)に高値であり、ウアバイン様免疫活性も、本態性高血圧疾患患者では($1.72 \pm 0.03\text{pmol ouabain equivalent/ml plasma}$)と健常人(0.06 ± 0.33)に比べ有意($P < 0.05$)に高値であった。ウアバイン様阻害活性は収縮期血圧と有意な正相関を示した。 $(r = 0.60, P = 0.01)$ 。これに対し、非ウアバイン様阻害因子は、両群間で有意差は認められず($6.29 \pm 4.2 \rightarrow 17.9 \pm 3.7\%$ inhibition, NS), 血圧とも相関は認められなかった。又、ウアバイン様阻害因子とウアバイン様免疫活性の間には、有意な正相関を認めた($r = 0.72, P < 0.001$)が、非ウアバイン様因子とウアバイン様免疫活性の間には相関を認めなかった。

本態性高血圧疾患患者増塩時におけるウアバイン様因子の検討：減塩5日目に比べ、増塩6日目では平均血圧($93.7 \pm 2.8 \rightarrow 102.3 \pm 2.1\text{mmHg}$, $P < 0.02$), 体重($54.9 \pm 0.3 \rightarrow 56.4 \pm 2.8\text{kg}$, $P < 0.01$), および尿中Na排泄量(UNaV)($39.6 \pm 13 \rightarrow 213.8 \pm 34\text{meq/day}$, $P < 0.001$)はともに有意に増加し、血漿レニン活性($3.9 \pm 2.8 \rightarrow 0.8 \pm 0.3\text{ng/ml/hr}$, $P < 0.02$)およびHt値($41.2 \pm 1.5 \rightarrow 37.1 \pm 1.4\%$, $P < 0.005$)は有意に減少した。ウアバイン様阻害活性は増塩により著しく増加し($6.2 \pm 3.9 \rightarrow 30.5 \pm 5.9\%$ inhibition, $P < 0.005$) UNaV($r = 0.66, P < 0.01$)及び収縮期血圧($r = 0.53, P = 0.01$)及び収縮期血圧($r = 0.53, P < 0.05$)と有意な相関を認めた。ウアバイン様免疫活性も増塩により有意に上昇($0.16 \pm 0.16 \rightarrow 3.64 \pm 0.65\text{pmol ouabain equivalent/ml plasma}$, $P < 0.01$)し、UNaVとも良い相関を示した。 $(r = 0.55, P < 0.05)$ 。ウアバイン様免疫活性とウアバイン様阻害活性の間には($r = 0.60, P < 0.02$)と有意な正相関が認められた。これに対し、非ウアバイン様阻害活性は増塩しても有意な変化を示さず、($5.12 \pm 3.5 \rightarrow 6.42 \pm 4.4\%$ inhibition, NS), 血圧($r = 0.52, P < 0.1$), UNaV($r = 0.03$, NS)とも一定の関係を示さなかった。また

ウアバイン様免疫活性との間にも有意な相関関係は認められなかった。($r=0.15$, NS)

[総 括]

- ① 本態性高血圧症患者血中には、ウアバイン様 Na^+ , K^+ -ATPase 阻害因子と非ウアバイン様阻害因子およびウアバイン様免疫活性を確認した。
- ② ウアバイン様阻害活性とウアバイン様免疫活性は、本態性高血圧症感謝で健常人に比べて有意に高値であり、血圧と有意な相関を認め、増塩によって有意な上昇を認めた。
- ③ ウアバイン様阻害活性とウアバイン様免疫活性の間に有意な相関関係を認めた。
- ④ 非ウアバイン様阻害活性は、本態性高血圧症患者で、健常人と比べ有意差は認められず、増塩によっても有意な上昇は認められなかった。
- ⑤ 以上より、血中に存在するウアバイン様因子は増塩による高血圧症発症の病因に密接に関与していると考えられる。

論文の審査結果の要旨

本態性高血圧症発症の病因として、内因性ウアバイン様因子の存在が推定されているが、その本態については不明な点が少くない。本研究は、新しい Na^+ , K^+ -ATPase 阻害活性測定法と、家兎抗ウアバイン抗体を作成し、これを用いた Radioimmunoassay 法を確立した。本方法を用いて測定した所、本態性高血圧症患者血中のウアバイン様因子は、健常人と比べ有意に高値であり、食塩負荷により有意に上昇し、収縮期血圧、尿中ナトリウム排泄量と有意な正相関を示した。以上より、本研究は内因性ウアバイン様因子が、本態性高血圧症の発症に重要な役割を演ずる事を明らかにしたものであり、医学博士の学位に値する。