

Title	The role of activated vascular angiotensin II generation in vascular hypertrophy in one-kidney, one clip hypertensive rats
Author(s)	湯, 久浩
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39631
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について〈/a〉をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	湯 久 浩
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 2 2 5 4 号
学位授与年月日	平成 8 年 2 月 2 2 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	The role of activated vascular angiotensin II generation in vascular hypertrophy in one - kidney, one clip hypertensive rats (1 腎 1 狭窄型腎血管性高血圧モデルラットにおける組織アンジオテンシン II の役割)
論文審査委員	(主査) 教授 荻原 俊男 (副査) 教授 松沢 佑次 教授 矢内原千鶴子

論 文 内 容 の 要 旨

【目 的】

高血圧により、血管壁再構築と呼ばれる血管壁の肥厚が生じ、これによる動脈硬化は心筋虚血や脳循環不全を介して、狭心症、心筋梗塞や脳梗塞などの原因となる。近年このような血管壁再構築が高血圧の予後規定因子として注目されている。高血圧自然発症ラットや2腎1狭窄型腎血管性高血圧モデルラットなどにおいては、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬の投与により、その血管壁肥厚が抑制されることから血管壁再構築にレニン-アンジオテンシン (RA) 系が関与していることが推測されている。

また、各種実験高血圧モデルラットにおいて循環血中RA系とは独立した血管壁RA系が存在することが明らかとなっている。

本研究では従来、ACE阻害薬では降圧をきたさないとされている正レニン性高血圧モデルである1腎1狭窄型腎血管性高血圧モデルラット (1K1C) を用い、ACE阻害薬や、新しく開発されたアンジオテンシンII受容体 (ATIR) 拮抗薬などを投与し、血管壁肥厚とRA系との関連を血中、組織の両面から検討した。

【方 法】

6週令雄性ウイスターラットを用い、左腎動脈にクリップをかけ、右腎摘除にて1K1Cを作成。対象として、右腎摘除のみの1腎型高血圧ラット (1K) を用いた。1K1Cは4群に分け、以下の薬剤を連日4週間経口投与した。1) ATIR拮抗薬: TCV-116 (1mg/kg), 2) ACE阻害薬: delapril (20mg/kg), 3) 血管拡張薬: hydralazine (20mg/Kg), 4) 対照: distilled water (1ml~day)。血圧、脈拍を tail-cuff 法にて毎週測定、atir拮抗薬およびACE阻害薬の硬化はアンジオテンシン (Ang) およびIIの静脈内投与での昇圧反応で評価した。血管壁肥厚の評価は胸部大動脈を摘除、固定後、ヘマトキシリン-エオジンを染色標本にて壁厚、中内膜断面積、壁内腔比、内腔径を画像解析装置を用い検討した。また、血管平滑筋細胞の肥大、増殖を血管平滑筋細胞特異的 α -アクチン抗体およびチミジンアナログであるプロモデオキシウリジン (BrdU) を用いた免疫組織染色、DNAおよび蛋白質含有量にて評価した。RA系の評価は高感度ラジオイムノアッセイにて、血漿および大動脈 Ang II 含有量、血漿レニン活性を測定した。

【結 果】

1K1Cでは1Kと比べ、1週目より有意な、かつ4週目まで経時的な血圧上昇を認めた。1K1Cの血管壁は1Kと比べ、いずれのパラメーターも有意に肥厚を示し、また両群で単位体積あたりの細胞数、DNA含有量、BrdUの取り込みに差を認めず、蛋白質含有量および α -アクチン染色面積は1K1Cで上昇していることからこの壁肥厚は血管平滑筋細胞肥大と考えられた。有意な血圧上昇の抑制を示したhydralazineで血管壁肥厚は抑制されず、血圧に影響を与えなかったAT1R拮抗薬、ACE阻害薬投与にて壁肥厚が抑制されたことから、この血管壁肥厚は血圧よりもRA系との関連が強く示唆された。1K1Cの血漿レニン活性、血漿Ang II含有量は1K1Cでは組織RA系が活性化されていることが示唆された。AT1R拮抗薬、ACE阻害薬投与では陰性フィードバックにより、血漿レニン活性を上昇させたが、AT1R拮抗薬はAng II作用の抑制により、血漿、大動脈Ang II含有量をともに上昇させた。ACE阻害薬投与では対照群と比べ、血中レベルに変化を与えなかったが、組織Ang IIは有意に低下させた。hydralazine群では血管拡張に伴う反射性のRA系の軽度の活性化を示したが、有意なものではなかった。

【総 括】

正レニン性高血圧モデルである1腎1狭窄型腎血管性高血圧ラットでは血管平滑筋細胞肥大による壁肥厚が認められた。また、大動脈レニン-アンジオテンシン系は血中RA系や血圧レベルとは独立して活性化されており、この組織アンジオテンシンIIが本モデルの血管壁再構築において重要な役割を果たしていると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は正レニン性高血圧である一腎一狭窄型腎血管性高血圧ラットを用い、このモデルに生じる血管壁肥厚におけるレニン-アンジオテンシン系の役割を検討したものである。

本モデルでは血圧制御および循環血中レベルとは独立して血管壁レニン-アンジオテンシン系が活性化されていること、この増加したアンジオテンシンIIが血管壁肥厚に重要な役割を果たしていることをアンジオテンシン受容体拮抗薬およびアンジオテンシン変換酵素阻害薬を投与することにより明らかにしている。

本研究により、一腎一狭窄型腎血管性高血圧ラットの血管壁肥厚の機序が明らかとなり、本研究は学位の授与に値すると考える。