

Title	Role of Angiotensin II in High Fructose-Induced Left Ventricular Hypertrophy in Rats
Author(s)	小林, 隆一
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41068">https://hdl.handle.net/11094/41068</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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	小 林 隆 一 こ ばやし りゅう いち
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 3 2 8 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 9 年 5 月 7 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	Role of Angiotensin II in High Fructose-Induced Left Ventricular Hypertrophy in Rats (高フルクトース食投与ラットの左室肥大におけるアンジオテンシン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 網野 信行

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目的】

近年インスリン抵抗性と高血圧が密接に関連することが明らかにされ様々な研究がなされている。ラットに高フルクトース食を投与すると高インスリン血症と共に高血圧を示すという報告がある。我々の従来の研究では、高フルクトース食をラットに投与すると高インスリン血症は来すが血圧の上昇は認められない。しかし血漿アンジオテンシンII濃度の増加と共に左室肥大を認めた。インスリンにはナトリウム貯留作用や交感神経活性化作用があり、間接的に心肥大を引き起こす可能性がある。またアンジオテンシンIIも心肥大の原因となり得る。本研究は高フルクトース食投与ラットにおける左室肥大への、アンジオテンシンIIおよびインスリンの関与について検討した。

### 【方法】

雄の Sprague-Dawley ラットを2群に分け標準食と高フルクトース食（フルクトースを66%含み蛋白質・脂肪・ビクミン・ナトリウム・カリウムを標準食と一致）を与え、レニン-アンジオテンシン系の関与を調べるためにアンジオテンシンII 1型受容体の拮抗薬である TCV-116 (1 mg/kg/day) と偽薬を次のように同時に2週間経口投与した。  
(それぞれ8匹)

標準食+偽薬	高フルクトース食+偽薬
標準食+TCV-116	高フルクトース食+TCV-116

血糖、血清インスリン、血漿アンジオテンシンII、左室重量、左室蛋白質量、左室DNA量を測定、また血圧、脈拍は大腿動脈から挿入したカテーテルより直接法にて測定した。これらの結果は2因子分散分析法で解析し、両群間の比較は Bonferroni による *t* テストで行った。インスリンの関与を調べるために尿中ナトリウム、尿中ノルエピネフリン排泄量も測定し、二元配置分散分析法で解析した。さらに左室組織を摘出しアザン染色により病理組織学的検討も行った。

### 【結果】

高フルクトース食投与により血清インスリン、血漿アンジオテンシンII、左室重量および蛋白質量は増加したが、

血糖, 血圧, 脈拍, 左室 DNA 量, 尿中ナトリウムおよびノルエピネフリン排泄量の変化は認められなかった。TCV-116の投与では血漿アンジオテンシンIIは増加し, 血圧は低下したが血糖, 血清インスリン値, 左室 DNA 量, 尿中ナトリウムおよびノルエピネフリン排泄量は変化を認めなかった。高フルクトース食投与による左室重量および蛋白質量の増加はTCV-116の投与により予防された。一方標準食投与群の左室重量, 蛋白質量はTCV-116を投与しても変化は認められなかった。高フルクトース食投与により左室重量が増加したラットの左室組織像では間質の増成は観察されなかった。

#### 【総括】

(1)ラットに高フルクトース食を2週間投与すると血漿アンジオテンシンII濃度が増加し, 血圧の上昇を介さずに左室重量の増加を来す。この左室重量の増加は, アンジオテンシンIIの作用を阻害することにより抑えられた。このことより, 高フルクトース食投与による左室重量の増加はアンジオテンシンIIが直接関与していることが示唆された。

(2)左室蛋白質量は増加しているがDNA量の増加はなく, 間質の増成も観察されないことより, 高フルクトース食投与による左室重量の増加は, アンジオテンシンIIを介した心筋細胞の肥大によるものと考えられた。

(3)尿中ナトリウム・ノルエピネフリン排泄量の変化は認められず, ナトリウム貯留や交感神経系の活性化を介したインスリンの関与は少ないと考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

インスリン抵抗性あるいは高インスリン血症は高血圧のみならず高脂血や動脈硬化などに関与し虚血性心疾患の大きな危険因子と考えられている。本研究は, この病態により近い高フルクトース食投与ラットを用い, 心組織への影響について検討したものである。

ラットへの高フルクトース食の投与は高インスリン血症を示したが交感神経活性化やナトリウム貯留はなくそれに伴う血圧の上昇も認めなかった。しかし血漿アンジオテンシンIIが直接関与して左室重量が増加し, さらにこの左室重量の増加は心筋細胞の肥大であることを明らかにした。ラットへの高フルクトース食投与により血圧の上昇を介さなくても心肥大が起こり得ることを初めて示唆したもので, 今後の糖代謝および心血管系合併症の研究に大きく寄与すると考えられ, 学位の授与に値すると考えられる。