

氏名	あべめぐみ 阿部恵
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第2331号
学位授与の日付	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
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension (肥満に合併する高血圧におけるレプチンの病態生理的意義に関する研究)
論文調査委員	(主査) 教授 北 徹 教授 清野 裕 教授 中尾 一和

論 文 内 容 の 要 旨

肥満は高血圧をしばしば合併することが知られており、高血圧の主要な危険因子と考えられているがその分子機構は不明である。肥満遺伝子産物レプチンは脂肪細胞より分泌され、主として視床下部に存在する受容体を介して、強力な摂食抑制と交感神経活動の亢進によるエネルギー消費をもたらす、肥満や体重増加の制御に関与すると考えられている。血中レプチン濃度は体重増加に比例して上昇しており、肥満及び肥満合併症における高レプチン血症の病態生理的意義が注目されているが、本態性高血圧においても血中濃度の上昇が認められ、血圧調節におけるレプチンの意義が示唆されている。肝臓においてレプチンを過剰産生させることにより作製したレプチン過剰発現トランスジェニックマウスでは高度肥満者と同程度に血中濃度の上昇が認められるが、このマウスでは全身の脂肪組織が消失するほどの著しい痩せを呈し、レプチンの持続作用を検討する上で有用なモデルとなる。本研究では、レプチン過剰発現トランスジェニックマウスを用いて肥満に合併する高血圧におけるレプチンの病態生理的意義を検討した。

12週齢雄性レプチン過剰発現トランスジェニックマウスでは対照マウスと比較して約2.5倍の尿中カテコラミン排泄量の増加が認められ、持続的な交感神経活動亢進が証明された。非観血的血圧測定法(tail-cuff法)により測定したレプチン過剰発現トランスジェニックマウスの収縮期血圧は対照マウスと比較して約15mmHgの上昇が認められた。又、トランスジェニックマウスの血圧上昇は、対照マウスの血圧を変化させない用量の α_1 遮断薬、 β 遮断薬、交感神経節遮断薬により低下し、交感神経活動の亢進を介することが明らかになった。以上より、持続的な高レプチン血症は交感神経活動を亢進することにより血圧上昇をもたらすことが明らかになった。

摂食制限による減量は、肥満に合併する高血圧の主要な非薬物療法である。減量により血中レプチン濃度は急速かつ著しく低下することが報告されているが、減量時の血圧低下におけるレプチンの意義は明らかではない。レプチン過剰発現トランスジェニックマウス(Tg/+マウス)と遺伝的肥満・2型糖尿病モデルマウスであるKK^Aマウス(A^{+/+}マウス)を交配することにより得られるTg/+ : A^{+/+}マウスは、肝臓でレプチンを過剰発現するため摂食制限時においても高レプチン血症を呈し、減量におけるレプチンの意義を明らかにする上で有用なモデルである。我々は減量時の血圧低下におけるレプチンの意義を明らかにするために、摂食制限前後のA^{+/+}及びTg/+ : A^{+/+}マウスの血圧変化を検討した。摂食制限前には、12週齢雄性Tg/+ : A^{+/+}マウス及びA^{+/+}マウスでは、同程度の肥満、高レプチン血症及び血圧上昇が認められた。14日間にわたる通常摂食量の60%の摂食制限により、A^{+/+}マウスでは体重及び血中レプチン濃度が低下するとともに明らかな血圧低下が認められたが、Tg/+ : A^{+/+}マウスでは体重減少後も高レプチン血症が持続して観察され、血圧低下は認められなかった。以上より、減量時に認められる血圧低下が、持続的に高レプチン血症を維持することにより認められなくなることが証明され、減量時の血圧低下にレプチンの減少が関与することが明らかになった。

本研究によりレプチンが持続的な血圧上昇作用を有すること、減量による血圧低下にレプチンの減少が関与することが明らかとなり、肥満に合併する高血圧におけるレプチンの病態生理的意義が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究では、肥満に合併する高血圧におけるレプチンの病態生理的意義を明らかにするために、高度肥満者と同程度に血中濃度が上昇するレプチン過剰発現トランスジェニックマウスを用いて、レプチンの血圧への影響を検討した。レプチン過剰発現トランスジェニックマウスの収縮期血圧は対照マウスと比較して約15mmHgの上昇を示した。また、尿中カテコラミン排泄量は約2.5倍に増加していた。レプチン過剰発現トランスジェニックマウスの血圧上昇は対照マウスの血圧を変化させない用量の交感神経遮断薬により低下した。以上より、持続的な高レプチン血症が交感神経活動を亢進することにより血圧上昇をもたらすことが明らかになった。

また、遺伝的肥満・2型糖尿病モデルであるKKA^yマウスでは摂食制限により血中レプチン濃度と血圧の低下が認められたが、レプチン過剰発現トランスジェニックマウスとKKA^yマウスを交配することにより得られるマウスでは、摂食制限においても高レプチン血症が持続し、血圧低下が認められなかった。以上より、摂食制限によってもたらされる降圧効果にはレプチンの減少が関与することが明らかになった。

以上の研究は肥満に合併する高血圧におけるレプチンの病態生理的意義の解明に貢献し、その予防および治療に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成13年2月5日実施の論文内容とそれに関する試問を受け、合格と認められたものである。