

氏 名	山 本 仁 やま もと じん
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 692 号
学位授与の日付	昭 和 52 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Role of Renin-Angiotensin System in Experimental Hypertension in Rats : Plasma Renin and Hypotensive Effect of Angiotensin-II Antagonist (ラットの実験高血圧症におけるレニン・アンジオテンシン系の役割 : 血中レニン値とアンジオテンシン II 拮抗剤の降圧効果)
論文調査委員	(主査) 教 授 高 折 修 二 教 授 翠 川 修 教 授 河 合 忠 一

論 文 内 容 の 要 旨

ラットの諸種高血圧においてアンジオテンシン II (AII) の特異的拮抗剤の降圧効果を血中レニン値との関連において検討し、高血圧におけるレニン・アンジオテンシン系の役割を解明せんとした。

(方法) 左腎動脈狭窄+右腎摘 (1 腎性), 同+右腎無処置 (2 腎性) に続発する Goldblatt 型, 左腎動脈分枝結紮+右腎摘 (1 腎性), 同+右腎無処置 (2 腎性) に続発する Loomis 型, 脳卒中易発型 SHR (SHRSP, 5 及び 7—8 ケ月令, ♂), 脳卒中難発症型 SHR (SHRSR, 2, 5, 8, 14 月令, ♂) 及び Wistar Kyoto (WK, 14 月令, ♂) ラットを対象とした。予め頸静脈と股動脈にカテーテルを留置し, 無麻酔不拘東下にレニン測定用の採血後, 股動脈より血圧を記録しつつ, 拮抗剤 ($\text{Sar}^1\text{-Ile}^8\text{-Angiotensin II}$) を 0.6 または 3.2 $\mu\text{g}/\text{分}$ で 20 分間注入した。また一部のラットに Lasix (50mg/kg) 注射 1 時間後に同様に注入を行った。血中レニンは放射免疫法により測定した。予備実験で本拮抗剤が AII の直接血管作用に拮抗することを確かめた。

(結果) 1) Goldblatt 型 (術後 4—5 週): レニンは 2 腎性の方が 1 腎性より高く, 拮抗剤は 2 腎性では有意の降圧を惹起したが 1 腎性では無効であった。2) Loomis 型: 術後 2 週及び 4—5 週において無処置腎の有無によって血中レニンには有意の差はなかった。拮抗剤はいずれの型においても無効であった。3) SHRSP, SHRSR と WK: SHRSP においてはレニンは SHRSR に比べ 5 月令では有意の差はないが, 7—8 月令では高く, 拮抗剤は 5 月令では無効だが, 7—8 月令で有意の降圧を惹起した。SHRSR においてはレニンは 2—8 月令で正常範囲だが, 14 月令で WK に比べ高値であった。拮抗剤はいずれの月令の SHRSR においても無効であった。4) Lasix を投与された 1 腎性 Goldblatt 型, 術後 4—5 週の 1 及び 2 腎性 Loomis 型及び 8 月令の SHRSR における拮抗剤の注入は, SHRSR 以外有意の降圧を惹起した。5) 血中レニンと拮抗剤に対する降圧反応との間には SHRSP と 2 腎性 Goldblatt 型においてのみ有意の相関が認められた。

(考按及び結論) Lasix 負荷が数種のラットで血圧の AII 依存性を暴露したことは AII の血管作用に

Sodium-status が重要であることを示しているが、自然状態におけるの血圧への関与を意味はしない。よって2腎性 Goldblatt 型と SHRSP (8月令) の高血圧においてのみ、AII の血管作用の関与が示唆され、これはレニンと拮抗剤に対する降圧反応との間の有意の相関とも矛盾しない。AII の他の作用(中枢やアルドステロン分泌作用)については本実験からは言及できないが、ラットの血中AII濃度の測定が困難である現在、血中レニンの測定と拮抗剤の使用は実験高血圧研究の領域で有用な方法であることが判明した。

論文審査の結果の要旨

ラット実験高血圧症におけるレニン・アンジオテンシン系の役割を解明するため、特異的アンジオテンシンII拮抗剤 (Sar¹-Ile⁸-AII) の降圧効果を血漿レニンとの関連において検討した。拮抗剤は高レニンを示す術後4～5週の2腎性ゴールドブラット型高血圧と7～8月齢の脳卒中易発症型 SHR で有意の降圧を惹起したが、レニンが比較的高くない腎性ゴールドブラット型、1及び2腎性ルーマス型高血圧、5月齢の脳卒中易発症型SHR、2—14月齢の脳卒中難発症型 SHR では無効であった。拮抗剤の効果としレニンの間にはゴールドブラット型と脳卒中易発症型 SHR においてのみ有意の相関があった。拮抗剤に反応せぬラットでフロセミド注射後の急性容量減少状態における拮抗剤の再注入は、8月齢脳卒中難発症型 SHR を除いて有効であった。よって2腎性ゴールドブラット型と7—8月齢脳卒中易発症型 SHR の高血圧にはアンジオテンシンIIの血管作用が関与していると考えられる。またその作用の発現には、体内ナトリウム状態が重要であると考えられた。

以上の研究は高血圧の病態解明に貢献し、その治療にも寄与するところが大である。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。