

はなかったが、申請者が発見した中年女性での大きなリスクの上昇は今後の骨粗鬆症対策を考える上で大きな示唆を与えている。一般に骨密度は1標準偏差低下することで骨折のリスクが1.6から2倍程度上昇することがわかっている。申請者が報告した50歳代女性の新規椎体骨折リスクの上昇は約7倍で、骨密度に換算すると3標準偏差以上の低下となる極めて大きなリスク上昇で、看過できないものと言わねばならない。現在の骨粗鬆症検診では骨密度の測定はするが、椎体骨折の検索はしておらず、既存椎体骨折による新規椎体骨折の大きなリスク上昇を見過ごしている。今後、この点を考慮した骨粗鬆症検診のあり方を検討していかねばならない。

以上、学位申請者は既存椎体骨折は他のリスク要因とは独立して新規椎体骨折のリスクを約3倍に高め、この関連は中年女性でより強い傾向を初めて報告した。この所見は新規骨折予防のために既存椎体骨折を検索する意義を示すもので、特に中年女性を含めた骨粗鬆症検診の実施内容を検討する重要な資料となる。よって、本論文は学位論文に値すると判断された。

以上をふまえ、主査と副主査は規定の各種審査試験、ならびに博士学位論文公聴会（平成22年2月9日）を実施し、慎重に審査した結果、本論文は博士（医学）学位論文に値すると判断した。

氏名	増野功一
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	医第1022号
学位授与の日付	平成22年3月23日
学位授与の要件	学位規程第4条第1項該当
学位論文題目	Experimental Study on Preventive Effects of Statin and ARB for Metabolic Syndrome: Using a New Animal Model, Obese Stroke-prone Spontaneous Hypertensive Rats (メタボリックシンドロームに対するスタチン及びARBの発症抑制効果に関する実験的研究：新規動物モデル肥満型脳卒中易発症性高血圧自然発症ラットを用いて)
論文審査委員（主査）	教授 伊藤浩行
	（副主査） 教授 池上博司
	（副主査） 教授 東野英明

論文内容の要旨

【目的】

近年開発された SHRSP/IDmcr-fa/fa (SHRSP/fatty) は重度の高血圧、肥満、高脂血症及び糖尿病を発症し、最終的には脳卒中又は腎不全によって死亡するもので、ヒトにおけるメタボリックシンドローム (MS) と類似する点が多いとされている。現在、MS における高脂血症には HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) が、高血圧にはアンジオテンシン受容体阻害剤 (ARB) が汎用されており、両薬には多面的な効果が報告されている。そこで、新たに開発された肥満型脳卒中易発症性ラット (SHRSP/fatty) を用いて、MS モデルとしての有用性を検討するとともに、スタチン又は ARB の病態改善効果とその機序について検討した。

【方法】

13 週齢の雄性ラットを 3 群に分け、対照群、プラバスタチン投与群 (100 mg/kg/day)、オルメサルタン投与群 (0.1 mg/kg/day) を設定した。投与開始から 5 週間、薬剤投与及び飲水による食塩負荷 (1% 食塩水) を実施した。

【結果】

経過と共に対照群では体重減少・一般状態の悪化が認められたが、投与群ではいずれにおいても良好に保たれていた。血圧には差が見られなかったが、両投与群では機能的にも機能的にも腎機能障害が軽度であった。血糖値は両投与群とも差がなかったが、インスリンは ARB 投与群で高値を示す傾向にあった。血清脂質は ARB 投与群で低値であったが、スタチン投与群では変化がなかった。血中アディポネクチン (AN) では、対照群で認められなかった高分子体がいずれの投与群でも明確に認められ、且つ ARB 群では AN 総量の増加も認められた。血中レプチンは ARB 投与群で低値を示す傾向にあった。後腹膜脂肪組織においては、細胞径は両投与群で対照群に比べて大きく、mRNA 発現はスタチン投与群では AN 及びレプチンで亢進、TNF- $\alpha$  で抑制が認められたが、ARB 投与群では対照群と同程度であった。

【考察】

SHRSP/fatty は高血圧及び肥満、高脂血症を発症し、血糖値が高値を示す傾向があること、腎臓において高血圧性血管病変および糖尿病性糸球体病変を発症することから、MS の有用なモデル動物であることを確認し、これらの病変がスタチン又は ARB の投与によって抑制されることを示した。さらに、両剤の発生抑制作用には脂肪細胞由来のサイトカイン、特に AN 高分子体が関与していることが示唆された。AN と TNF- $\alpha$  の分泌は反比例するとされ、スタチン投与群での AN 分泌上昇は TNF- $\alpha$  の抑制作用に起因すると推察される。ARB では脂肪細胞の AT2 受容体への直接作用から分泌が促進された可能性がある。本研究は MS の病態における高分子 AN の重要な役割を示すと共に、スタチン及び ARB による多様な病態改善作用の機序解明への一助になるとと思われる。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2010年6月 日 公表予定	出版物名 Acta Medica Kinki University
	公 表 内 容	Vol. 35 No. 1
	全 文	2010年6月 日 発行予定

論文審査結果の要旨

メタボリックシンドロームの病態の解明と対策は動脈硬化性疾患の予防と治療にとって必須の課題である。従来、人のメタボリックシンドロームと同様の病態を併せ持つモデル動物が存在しなかったが、最近重症の高血圧を示す脳卒中易発症性 SHR (SHRSP) と leptin 受容体を欠損した肥満・高脂血症・糖尿病モデルである Zucker fatty rat (ZF) の交配により重症高血圧を示す肥満ラット SHRSP/IDmcr-fa/fa (以下 SHRSP/fatty) が生成された。そこでこのモデル動物の病態を検索して、その特徴を明らかにすると共に、代表的な高脂血症治療薬である HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) 及び降圧薬 Angiotensin II receptor blocker (ARB) の効果を検証した。これらの薬剤の主作用はすでに明らかにされているが、複数のリスクファクターが重積する場合の効果に関しては不明である。

【材料と方法】

13 週齢の SHRSP/fatty を用いた。動物にはスタチンとしてプラバスタチンを、または ARB としてオルメサルタンをそれぞれ 100 mg/kg/day (混餌)、0.1 mg/kg/day (経口) の用量で投与した。飼料は SP 食を用い、飲料水には 1% の塩化ナトリウムを負荷した。

血圧・体重の変動を観察すると共に、18 週において屠殺し、血液サンプルを用いて生化学的検索、adipokine の解析および adiponectin 多量体の分析を行うと共に、脂肪組織の Adiponectin, Leptin, TNF- $\alpha$ 、MCP-1 について、RT-PCR により定量した。

【結果】

対照群では実験開始後 4-5 週間より体重減少傾向が認められ、一般状態の悪化が顕著となったが、投与群はいずれも順調に推移した。実

験終了時における病理組織検査では、対照群の腎臓で糸球体輸入細動脈の血管壊死や糸球体間質領域における好酸性物質の蓄積が認められたが、投与群ではいずれも極軽度であり、血中クレアチニン値は対照群に比べ低値であった。

ARB 投与群では T-CHO, LDL は有意に低値であり、FFA, TG も低い傾向にあったが、スタチン群では対照群と同様であり、高脂血症の改善は認められなかった。血糖については、各群間に差は認められなかった。対照群では加齢に伴って血中インスリンの低下が認められるが、ARB 投与群では高いレベルに維持されていた。血中 Adiponectin は両投与群で高値であり、アイソフォームの解析では両群において明瞭な高分子体のバンドが認められた。脂肪組織における adipokine の遺伝子発現では、スタチン群で adiponectin, leptin の発現亢進、TNF- $\alpha$  の発現低下が、また ARB 群で MCP-1 の著しい発現低下が認められた。

#### [考察]

今回の実験結果から、両薬剤には共に SHRSP/fatty に見られる severe な病態を改善する効果が認められ、両者に共通する因子として血中 adiponectin の量的・質的改善が見出された。しかし、その機序は両薬剤で異なっており、主たる機序として、スタチンには TNF  $\alpha$  抑制を介する adiponectin 分泌亢進が、また ARB には脂肪細胞の AT-2 受容体を介する adiponectin 産生・分泌亢進が考えられた。脂肪細胞由来の TNF- $\alpha$  はインスリン抵抗性の一因となっていること、また MCP-1 は腎病変の発症に関与していることが知られており、今回の結果はこれらの薬剤がそれぞれ異なったサイトカインの発現を制御することにより病変の発症を防止することを示唆している。本研究は、新規に開発された肥満型脳卒中易発症性ラット SHRSP/fatty がヒトのメタボリックシンドロームの優れたモデル動物であることを実証すると主に、スタチンおよび ARB の新たな作用を明らかにしたもので、学位論文に値すると考えられる。