

氏名	大塚文男
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 1796 号
学位授与の日付	平成10年3月31日
学位授与の要件	医学研究科内科系内科学(三)専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Effects of the chronic inhibition of angiotensin I converting enzyme and angiotensin II type I receptors on glomerular injury in Dahl salt-sensitive rats (ダール食塩感受性高血圧ラットの腎糸球体傷害におけるアンジオテンシンI変換酵素阻害とアンジオテンシンIIタイプ1受容体阻害の影響)
論文審査委員	教授 辻 孝夫 教授 原田 実根 教授 大江 透

学位論文内容の要旨

食塩感受性高血圧における腎糸球体傷害へのレニン-アンジオテンシン系(RAS)の関与を明らかにするため、アンジオテンシンI変換酵素阻害薬であるcilazaprilとアンジオテンシンIIタイプ1受容体拮抗薬であるTCV-116によるRASの慢性的阻害効果をDahl-Iwaiラットを用いて検討した。Dahl食塩感受性(S)ラットに8%の高食塩食を6週間与え、同時にcilazapril(n=6)、TCV-116(n=6)および生理食塩水(n=14)を投与した。8%の高食塩食下でSラットの収縮期血圧、尿蛋白およびNAG排泄量は、0.3%の低食塩食を与えたS(n=6)あるいはR(n=6)ラットに比して著明に増加した。cilazapril投与あるいはTCV-116投与にて降圧効果は示さなかったが、TCV-116投与により尿蛋白およびNAG排泄量は有意に減少した。組織学的には、8%高食塩食を与えたSラットにて腎糸球体の硬化・増殖性変化の著しい進行を認め、この変化は両薬剤投与により改善した。免疫蛍光染色では、8%高食塩食を与えたSラットの糸球体メサンギウムにIII型コラーゲンの増加を認め、この変化はTCV-116投与にて完全に消失した。腎糸球体より抽出したmRNAのcompetitive RT-PCR法による検討において、8%高食塩食を与えたSラットにてPCNA(proliferating cell nuclear antigen)とPDGF(platelet-derived growth factor) D-chain発現の有意な増加を認め、TCV-116投与によってPCNAとTGF(transforming growth factor)- β 1発現の有意な抑制を認めた。これらの結果から、食塩感受性高血圧における慢性的RASの抑制が降圧作用とは独立した腎保護作用を呈し、さらにアンジオテンシンIIタイプ1受容体拮抗薬によるRASの阻害は、蛋白尿の減少および糸球体からのTGF- β 1と細胞外基質の発現を抑制する点で優れた効果を発揮することが明らかとなった。

論文審査結果の要旨

本研究は、食塩感受性高血圧における腎糸球体傷害へのレニン-アンジオテンシン系(RAS)の関与を明らかにするため、アンジオテンシンI変換酵素阻害薬であるcilazaprilとアンジオテンシンIIタイプ1受容体拮抗薬であるTCV-116によるRASの慢性的阻害効果をDahl-Iwaiラットを用いて研究したもので、8%高食塩群ではIII型コラーゲンの増加があることやmRNAのcompetitive RT-PCR法でPCNA(proliferating cell nuclear antigen)、PDGF(platelet-derived growth factor) D-chainの増加がみられるのに、TCV-116が抑制すること、また慢性的RASの抑制による降圧作用とは独立して、腎保護作用を持っていたなどの新しい知見を得ている。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。