

氏名	高 取 真 吾
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博甲第2716号
学位授与の日付	平成16年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	インスリンの血圧調節機構に及ぼす影響に関する研究
論文審査委員	教授 川崎 博己 教授 亀井 千秋 教授 成松 鎮雄

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

本研究では、中枢神経による血圧調節機構がない脊髄穿刺ラットにおける血圧上昇反応および血圧下降反応に対するインスリンの影響（急性効果）、15%フルクトース溶液を飲料水として与えて作製した実験的インスリン抵抗性脊髄穿刺ラットにおける血管反応性の変化（インスリンの慢性効果）、およびこれらの変化についてpioglitazoneおよび黒大豆粉末を長期投与した際の影響について検討した。その結果、以下の結論を得た。

1 脊髄穿刺ラットにおける血管反応に対するインスリンの影響

低濃度のインスリンは交感神経性、noradrenaline および angiotensin II による血圧上昇反応の増強、CGRP 神経機能の減弱、また acetylcholine による NO を介した血管弛緩作用を抑制することが明らかとなった。一方、高濃度のインスリンはこれらの神経系に対しては作用が消失することが明らかとなった。

2 実験的インスリン抵抗性ラット（FDR）における血管反応性の変化

実験的インスリン抵抗性脊髄穿刺ラットにおいて、脊髄電気刺激および noradrenaline 静注による血圧上昇反応の増加、脊髄電気刺激による血圧降下反応の減少が見られた。このことから、高インスリン血症状態における交感神経の亢進、CGRP 神経機能の減弱が示唆された。

3 FDR の血管反応性変化に及ぼす pioglitazone 長期投与の影響

FDR に pioglitazone を長期投与すると、高インスリン血症および高トリグリセリド血症の改善が見られ、インスリン抵抗性の改善が認められた。また、pioglitazone の長期投与は FDR に見られた交感神経刺激および noradrenaline 静注による血圧上昇反応の増加、CGRP 神経刺激による血圧降下反応の減少をそれぞれ改善することが示唆された。

4 FDR の血管反応性変化に及ぼす黒大豆粉末長期投与の影響

FDR に黒大豆粉末を長期投与すると、黒大豆粉末投与群において高コレステロール血症および高インスリン血症の改善が見られた。また、黒大豆粉末の長期投与は FDR における脊髄電気刺激による CGRP 神経性血管拡張反応の低下を改善させることが示唆された。

以上、本研究の結果、インスリンは内因性調節因子として血圧調節に関与していると考えられ、その異常は高血圧などの循環器疾患の成因となりうると考えられる。

論文審査結果の要旨

本研究では、中枢神経による血圧調節機構がない脊髄穿刺ラットにおける血圧上昇反応および血圧下降反応に対するインスリンの影響（急性効果）、15%フルクトース溶液を飲料水として与えて作製した実験的インスリン抵抗性脊髄穿刺ラットにおける血管反応性の変化（インスリンの慢性効果）、およびこれらの変化についてpioglitazoneおよび黒大豆粉末を長期投与した際の影響について検討した。その結果、以下の結論を得ている

脊髄穿刺ラットにおける血管反応に対するインスリンの影響；低濃度のインスリンは交感神経性、noradrenaline および angiotensin II による血圧上昇反応の増強、CGRP 神経機能の減弱、また acetylcholine による NO を介した血管弛緩作用を抑制することが明らかとなった。一方、高濃度のインスリンはこれらの神経系に対しては作用が消失することが明らかとなった。

実験的インスリン抵抗性ラット（FDR）における血管反応性の変化；実験的インスリン抵抗性脊髄穿刺ラットにおいて、脊髄電気刺激および noradrenaline 静注による血圧上昇反応の増加、脊髄電気刺激による血圧降下反応の減少が見られた。このことから、高インスリン血症状態における交感神経の亢進、CGRP 神経機能の減弱が示唆された。

FDR の血管反応性変化に及ぼす pioglitazone 長期投与の影響；FDR に pioglitazone を長期投与すると、高インスリン血症および高トリグリセリド血症の改善が見られ、インスリン抵抗性の改善が認められた。また、pioglitazone の長期投与は FDR に見られた交感神経刺激および noradrenaline 静注による血圧上昇反応の増加、CGRP 神経刺激による血圧降下反応の減少をそれぞれ改善することが示唆された。

FDR の血管反応性変化に及ぼす黒大豆粉末長期投与の影響；FDR に黒大豆粉末を長期投与すると、黒大豆粉末投与群において高コレステロール血症および高インスリン血症の改善が見られた。また、黒大豆粉末の長期投与は FDR における脊髄電気刺激による CGRP 神経性血管拡張反応の低下を改善させることが示唆された。

本研究は、インスリンが内因性調節因子として血圧調節に関与していると考えられ、その異常は高血圧などの循環器疾患の成因となりうることを示唆する有意義な論文であり、博士の学位に値すると判断した。