

氏 名 (本籍) 島 村 寿 健

学 位 の 種 類 博 士 (薬 学)

学 位 記 番 号 薬 第 4 8 7 号

学位授与年月日 平成 17 年 1 月 19 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目 実験的高血圧性臓器障害におけるレニン・アンジオテンシン系の関与と新規アンジオテンシン受容体拮抗薬の有用性に関する研究

論 文 審 査 委 員 (主 査) 教 授 中 畑 則 道

教 授 今 井 潤

教 授 福 永 浩 司

論文内容要旨

(序論)

高血圧治療の目標は単に血圧をコントロールすることにとどまらず、脳血管障害、腎障害または心肥大といった臓器障害の発症および進展を抑制し、治療することである。臓器障害の発症および進展を抑制または改善させるためには、治療薬は血圧低下作用に加えて直接の臓器保護作用を有することが必要である。近年の臨床研究において、通常、昼間活動期に高く、夜間安静期に低いという血圧日内変動が認められない高血圧患者において、脳血管障害、腎障害または左心室肥大といった臓器障害のリスクが高いことが知られるようになった。従って、血圧日内変動パターンを測定することは臓器障害の発症の予測や機序を考える上で有用であると思われる。血圧日内変動には自律神経活動やレニン・アンジオテンシン (RA) 系が関与していると考えられており、通常の血圧日内変動が認められない高血圧患者においては夜間安静期における交感神経系の持続亢進やRA系の持続亢進による機序が考えられている。このためアンジオテンシンI変換酵素阻害薬 (ACEI) やアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) のような RA 系抑制薬は夜間安静期の血圧を低下させて血圧日内変動を正常化させ、臓器障害リスクを軽減させる可能性が考えられる。しかし、高血圧モデル動物を用いた基礎研究のレベルでは血圧日内変動を解析した研究報告は未だ少なく、血圧日内変動と臓器障害との関係についても解析が進んでいない。

イルベサルタンはロサルタンと比べ、アンジオテンシンサブタイプ1 (AT1)受容体阻害活性が10倍強く、薬物動態学的にも優れた新規 ARB であり、ロサルタンより優れた降圧作用についてはすでに臨床において確認されている。基礎研究のレベルでは高血圧性臓器障害に対する ARB の有用性についてはロサルタンなどを用いて検討されているが、イルベサルタンも高血圧性臓器障害に対して優れた効果を示すことが考えられる。本研究では高血圧性臓器障害における血圧日内変動測定の意義、RA 系の関与並びに ARB の有用性を明らかにする目的で、ARB の血圧日内変動性および臓器障害に対する作用について検討した。

(本論)

第一章では SHRSP において発症する高血圧臓器障害と血圧日内変動との関係について、血圧日内変動測定と生化学的および組織学的手法による臓器障害の解析を行い検討した。

血圧日内変動の測定は Data Science 社製のテレメトリックシステムを用いて行った。日内変動の解析は消灯期 (ラットにおける活動期) 12時間平均値と点灯期 (ラットにおける安静期) 12時間平均値の比較および最小二乗法により最適コサインカーブを算出する日内変動解析を行った。SHRSP における臓器障害の解析は生化学的および組織学的方法を用いて10、12および17週齢時に行った。すなわち、左心室肥大は左心室重量および左心室筋内ミオシン重鎖の α 鎖に対する β 鎖の比率変化により、腎臓障害は24時間尿タンパク質排泄量の変化および腎臓組織学的変化により、脳血管障害は脳重量の変化により判定した。

SHRSP における血圧日内変動は、その正常血圧コントロールである Wistar-Kyoto ラット (WKY) および軽症本態性高血圧モデルである高血圧自然発症ラット (SHR) と比べて、高血圧の進展に伴ってラットの安

静期側へシフトするパターンを示した。左心室肥大については高血圧の進展に伴い、左心室重量の増加および左心室筋内ミオシン重鎖の α 鎖に対する β 鎖の比率の増加が認められ、明らかに左心室肥大が進展していた。また、腎障害についても高血圧の進展に伴い24時間尿タンパク質排泄量の増加および腎臓組織学的変化が認められ、明らかな腎障害の進展が認められた。さらに、左心室肥大は血圧日内変動における24時間平均値の上昇に相関し、腎障害はその安静期側への変化の程度に相関していた。従って、SHRSPは血圧日内変動異常および臓器障害との関係を検討するための有用なモデルである可能性が示唆された。第二章ではSHRSPにおいて血圧日内変動異常および発症する高血圧性臓器障害に対するRA系の関与についてアンジオテンシンI (Ang I) 変換酵素阻害薬 (ACEI) であるベナゼプリルとアンジオテンシンII (Ang II) サブタイプ1受容体拮抗薬 (ARB) であるロサルタンを用いて検討した。

血圧日内変動の測定および日内変動の解析は第一章と同様の方法を用いて行った。SHRSPにおける臓器障害の解析について、左心室肥大は左心室重量の変化、腎臓障害は24時間尿中アルブミン排泄量の変化および腎臓組織学的変化により判定した。薬物の投与は薬物動態学的要素による影響を最小限にするために浸透圧ポンプを用いて3週間腹腔内持続注入を行うことにより行った。

ロサルタンおよびベナゼプリルはSHRSPにおいて認められる血圧日内変動異常を改善した。左心室肥大についてはいずれの薬物も24時間平均血圧値の減少に相関した用量依存的な改善効果を示した。一方、腎障害については、尿中アルブミン排泄量、腎糸球体硬化およびコラーゲン線維肥厚といった腎臓組織学的変化を有意に改善したが、その改善効果は血圧日内変動異常の改善と相関していた。このことからSHRSPにおける高血圧性臓器障害には血圧レベルと血圧日内変動異常が関与し、そのいずれにもRA系の活性化が関与している可能性が示唆された。

第三章ではSHRSPにおける高血圧性臓器障害に対する新規ARBであるイルベサルタンの効果をロサルタンと比較検討した。

高血圧性臓器障害に対する作用の検討は高食塩低タンパク質飼料飼育下で2つのプロトコールにより検討した。まず、イルベサルタンの60日間連続経口投与によりSHRSPの生存率および脳卒中症状に対する作用を検討した。さらに2および5週間連続経口投与による脳、心臓および腎臓の障害に対する作用を検討した。心肥大は心臓重量の変化、腎障害は24時間尿タンパク質排泄量および尿中N-アセチル-D-グルコサミダーゼ (NAG) 活性の変化および腎臓組織学的変化により、脳血管障害は脳組織学的変化により判定した。

高食塩低タンパク質食負荷SHRSPにおいて認められる脱力、立毛、鎮静、刺激に対する過敏性および前肢または後肢麻痺などの脳卒中症状はイルベサルタンの投与により用量依存的に抑制され、その抑制作用はロサルタンと同程度であった。また、脳卒中症状の抑制作用は組織学的検査により認められる脳血管障害に対する抑制作用にほぼ相関していた。さらに腎障害については24時間尿タンパク質排泄量、尿中NAG活性および腎臓組織学的変化に対し、イルベサルタンは用量依存的に抑制した。心肥大に対してもイルベサルタンは用量依存的に抑制した。このことから新規ARBであるイルベサルタンは高血圧性臓器障害の発症に対する保護効果を有する有用な高血圧治療薬であることが明らかとなった。

(結語)

以上の結果より SHRSF において認められる高血圧性臓器障害の発症および進展には血圧の上昇に加えて血圧日内変動の異常が関与し、しかもそれらのいずれにも RA 系が関与していることが明らかになった。また、新規 ARB であるイルベサルタンは SHRSF において認められる高血圧性臓器障害に対し、ロサルタンと同程度の顕著な抑制作用を有することが明らかになった。従って、ARB は降圧作用や血圧日内変動異常の改善作用を介して腎障害、左心室肥大および脳血管障害の発症および進展を抑制するものと思われる。夜間安静期の降圧が認められない血圧日内変動パターンを示す non-dipper 型高血圧患者において腎障害、左心室肥大および脳血管障害が進行していることが知られている。ARB は降圧作用に加えて non-dipper 型血圧日内変動パターンから正常のパターンである dipper 型への改善を介して高血圧性臓器障害リスクを軽減する可能性が考えられ、臓器障害を伴う高血圧治療薬として有用である可能性が示唆された。

審査結果の要旨

昼間活動期に高く、夜間安静期に低いという血圧日内変動が認められない高血圧患者において、脳血管障害、腎障害または左心室肥大などの臓器障害のリスクが高いことが知られている。従って、血圧日内変動パターンを測定することは臓器障害の発症の予測や機序を考える上で有用と思われる。本研究は高血圧性臓器障害における血圧日内変動測定の意義、それらにおけるレニン-アンジオテンシン (RA) 系の関与並びにアンジオテンシン II (Ang II) サブタイプ1受容体拮抗薬 (ARB) の有用性を明らかにすることを目的とした。

はじめに、脳卒中易発性高血圧自然発症ラット (SHRSP) における高血圧臓器障害と血圧日内変動との関係について検討した。SHRSP における血圧日内変動は、安静期側へシフトするパターンを示した。また、高血圧の進展に伴い、左心室肥大や腎障害の進展が認められた。左心室肥大は血圧日内変動における24時間平均値の上昇に相関し、腎障害はその安静期側への変化の程度に相関していた。従って、SHRSP は血圧日内変動異常および臓器障害との関係を検討するための有用なモデルである可能性が示唆された。次に、SHRSP の血圧日内変動異常および高血圧性臓器障害における RA 系の関与について、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) のベナゼプリルと ARB のロサルタンを用いて検討した。ロサルタンおよびベナゼプリルは SHRSP において認められる血圧日内変動異常を改善するとともに、左心室肥大および腎障害を有意に改善した。したがって、SHRSP における高血圧性臓器障害には血圧レベルと血圧日内変動異常が関与し、そのいずれにも RA 系の活性化が関与している可能性が示唆された。最後に、SHRSP の高血圧性臓器障害に対する新規 ARB であるイルベサルタンの効果をロサルタンと比較検討した。高食塩低タンパク質食負荷 SHRSP において認められる脳卒中症状はイルベサルタンの投与により用量依存的に抑制され、その抑制作用はロサルタンと同程度であった。イルベサルタンは腎障害や心肥大も抑制した。したがって、イルベサルタンは高血圧性臓器障害の発症に対する保護効果を有する有用な高血圧治療薬であることが明らかになった。

以上の結果、SHRSP において認められる高血圧性臓器障害の発症および進展には血圧の上昇に加えて血圧日内変動の異常が関与し、それらに RA 系が介在することが明らかになった。また、新規 ARB であるイルベサルタンは高血圧性臓器障害に対し、顕著な抑制作用を有していた。ARB は降圧作用に加えて血圧日内変動パターンから正常のパターンの改善を介して高血圧性臓器障害リスクを軽減することが考えられ、臓器障害を伴う高血圧の治療薬として有用であることが示された。

したがって、本論文は博士 (薬学) の学位論文として合格と認める。