

氏 名 (本籍) つの だ かず お
 角 田 一 男

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 博 第 9 7 8 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 62 年 9 月 30 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当

研 究 科 専 攻 東 北 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科
 (博 士 課 程) 内 科 学 系 専 攻

学 位 論 文 題 目 Effect of Age on the Renin—Angiotensin—
 Aldosterone System in Normal Subjects :
 Simultaneous Measurement of Active and Inac-
 tive Renin, Renin Substrate, and Aldosterone
 in Plasma.

(正常者のレニン—アンギオテンシン—アルド
ステロン系におよぼす加齢の影響：血漿活性型およ
び不活性型レニン濃度，レニン基質濃度，アルド
ステロン濃度の同一検体内測定)

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 吉 永 馨 教 授 後 藤 由 夫

 教 授 平 則 夫

論文内容要旨

諸言

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（以下R-A-A系）は血圧維持およびナトリウム排泄調節を介しての循環血漿調節に重要な働きをしている。健常人におけるR-A-A系と加齢の関係についてはR-A-A系の指標となる血漿レニン活性（以下PRA）が加齢と共に低下するとされている。PRAは内因性レニン基質（以下PRS）と活性型レニン（以下AR）の反応により生じたアンジオテンシンI（以下AT-I）を測定した値であるため、結果的に血漿レニン基質濃度（以下PRSC）と活性型レニン濃度（以下ARC）の2つの因子の影響を受ける。またヒト血漿中にはAR以外に不活性レニン（以下IR）も存在しており、IRはin vitroにおいて酸処理、寒冷処理、トリプシンなどのプロテアーゼ処理により活性化される。IRはARの前駆体として腎で合成されARに転換されると考えられるので、低レニン血症の原因にIRからARへの転換が関与しているとも思われる。よって本研究では各年齢層の健常人においてPRSC、ARC、IRCなどR-A-A系の各因子を同一検体内で測定することにより、加齢に伴うPRA減少の原因を検討した。

対象と方法

対象は60人の健常人（18-84才，男36人，女24人）であり年齢により5群に分類した（I群：18-20才，男10人，女1人，II群：21-39才，男7人，女5人，III群：40-59才，男8人，女7人，IV群：60-79才，男10人，女7人，V群：80才-，男1人，女4人）。採血条件は常食下（Na摂取量 \sim 250 mmol/day），早朝空腹時1時間安静臥床後，ヘパリン採血とした。なお各群間で1日あたりの尿中ナトリウム，カリウム，クレアチニンの各排泄量は有意差をみとめなかった。PRSCは血漿20 μ lにヒトレニン（0.2 hold blutt 単位50 μ l）を加えpH 5.5で37°C 3時間インキュベート後生じたAT-I量で表わした。ARCは血漿100 μ lに羊レニン基質（500 ng AT-I当量）を加えpH 6.5で37°C 4時間インキュベートし生成したAT-I量で表わした。総レニン濃度（以下TRC）は血漿100 μ lに10 μ lのトリプシン溶液（247 U/mg，8 mg/ml）を加えpH 7.4で0°C 15分間インキュベートした後，大豆トリプシン阻害剤10 μ l（30 mg/ml）を加えて活性化反応を停止させ，その後ARC測定法と同様に羊レニン基質を加えて生じたAT-I量をもって表示した。IRCはTRCとARCの差で算出した。AR比は $ARC/TRC \times 100$ （%）で表示した。PRAおよび血漿アルドステロン濃度（以下PAC）は既報の方法で測定した。

結 果

PRSC, TRC, IRCは各群間で有意差をみとめなかったが, ARC, PRA, AR比は若年群に比較してIV群, V群の高齢者群で有意に低値を示した。PACはIII群, IV群, V群で有意の低下をみとめた。ARC, AR比, PRA, PACは年齢との間に有意の負相関を呈したが, PRSC, TRC, IRCは年齢と相関しなかった。ARCとPRA, PRAとPAC間に正相関をみとめた。ARCおよびAR比とPRSC間に負相関をみとめた。一方, IRCはどれも相関しなかった。各因子において性差はみとめられなかった。

考 察

一部の研究グループでは加齢に伴うPRAの減少をみとめていなが、その原因として対象数やナトリウム摂取量の差が考えられる。今回の研究では60才以上の高齢者数は22人であり、PRAは高齢者で有意の減少をみとめた。諸言でのべた如く、PRA値はARCとPRSC両方の因子により影響される一次反応の結果である。我々は加齢に伴うPRA減少の一因にPRSCの加齢変化を仮定したが、実際にはPRSCは加齢変化を呈さず、ARCのみ加齢と共に減少していた。よって高齢者でのPRA減少にPRSC変化は関与せずARC低下がその原因として確認された。さらにARCおよびAR比とPRSCとの間の負相関は、ARCの変化がPRSの消費に影響をおよぼすことを示唆しているといえる。ARC減少は腎からのAR遊出減少を反映していると思われる。AR遊出減少の原因として腎灌流圧の変化は、対象者が正常血圧者であることから考えにくい。血漿ノルエピネフリン濃度は高齢者で増加するので、交感神経系の直接的関与も除外されるが、傍糸球体細胞での交感神経系に対する反応性の低下は否定できない。一方、高齢者では糸球体濾過率が低下しているにもかかわらず、本研究でもみとめられたように尿中ナトリウム排泄量は不変であることにより、遠位尿管管密集斑に到達するfractional Naが増加している可能性がありその結果AR分泌抑制が生じているとも考えられた。さらに本研究ではARCとAR比に正相関をみとめ、IRCは加齢変化を示さなかったことから高齢者でのARC低下の原因にIRからARへの転換障害が関与している可能性も示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (Renin-Angiotensin-Aldosterone 系, RAA系) は血圧の維持, 体液の調節に重要な役割りを果しているが, 加齢とともにその活性が減少するといわれている。しかし RAA系のどの成分がどの程度減少するのか, 詳細は一切不明である。

そこで本論文の著者, 角田一男は, 血漿中のレニン濃度, レニン基質, 不活性型レニン等を同時に測定し, 加齢と RAA系との関係をくわしく研究した。

採血条件は常食下 (Na 摂取量 1 日 250 mEq 以内), 早朝空腹時 1 時間安静臥床後, ヘパリンを抗凝固薬として行った。レニン基質は, 血漿 20 μ l にヒトレニン (0.2 ゴールドブラット単位 50 μ l) を加え, pH 5.5, 37°C, 3 時間インキュベートして, 生成された Angiotensin I の量で表した。レニン濃度は血漿 100 μ l にヒツジレニン基質 (500 ng Angiotensin I 当量) を加え, pH 6.6, 37°C, 4 時間インキュベートし, 生じた Angiotensin I 量で表した。血漿不活性型レニンは, 血漿 100 μ l に 10 μ l のトリプシン (247 U/mg) を加え, pH 7, 0°C, 15 時間インキュベートすることによって活性化した。インキュベート後, 大量のトリプシンインヒビター 10 μ l (30 mg/ml) を加えてトリプシンの反応を停止させた。

レニン基質および不活性レニンは加齢による変化を示さなかったが, 活性レニンは加齢と共に減少した。血漿アルドステロン濃度も年齢が進むにつれて減少を示した。各因子とも男女差は認められなかった。

角田一男のこの研究は RAA系の各成分と加齢との関係をくわしく分析したものであり, 従来知られていなかった事実を明らかにしたところに意義がある。加齢と血圧調節, 加齢と体液調節との関係が一部明らかにされ, 高齢医学に貢献するところがあったと評価できる。従って本研究は充分学位に相当するものである。