

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

FFA causes leukocyte activation and resultant endothelial dysfunction through enhanced angiotensin II production in mononuclear and polymorphonuclear cells.

(遊離脂肪酸による白血球アンジオテニン II 産生を介した白血球活性化と内皮機能障害に関する研究)

氏名 日越 陽子



内蔵肥満と高血圧、動脈硬化の関連は明らかであるが、その機序は完全には解明されていない。我々は内蔵脂肪からの遊離脂肪酸（FFA）が血管内皮機能低下をひきおこし、それがレニン-アンジオテシン系（RAS）活性亢進を介していることを報告したが（ATVB 2006）、どのように、あるいはどこのRASが活性化されて内皮機能に影響するのかは明らかではなかった。本研究は白血球のRASおよび白血球活性化と血管内皮機能の関連に焦点をあてた。

対象は健常男性（49名 20-36歳）。脂肪乳剤静注によりFFA濃度を上昇させ、その前後で血管内皮機能、血中RAS活性、白血球アンジオテンシンII産生能（AIIFA）、白血球活性化の指標として血中ミエロペルオキシダーゼ（MPO）濃度、*ex vivo*の白血球接着能、全血通過時間を測定した。白血球活性化はFFA添加後にも測定した。これらの実験をARB投与前後で行った。さらにFFA負荷後ヘパリンでMPOを内皮細胞から乖離させ、血管内皮機能を測定した。

実験の結果、FFA上昇は血管内皮機能を低下させ、




白血球接着能の亢進、全血通過時間の延長、MPO濃度の上昇をもたらしたがARB前投与はそれらを予防した。白血球活性化に関してIn vitroでも同様の結果が得られた。また、FFA上昇は血中のRAS活性マーカーには影響を及ぼさなかったが、単核球、多核球におけるAIIFAを亢進させた。FFA上昇による血管内皮機能低下はヘパリンによるMPOの内皮細胞からの乖離により改善した。

今回の結果より、FFAは白血球のRAS活性を亢進させ、産生されたアンジオテンシンIIが白血球を活性化し、一部MPOなどを介して、血管内皮機能を低下させたと考えられる。白血球RASはいわばmobile RASとして内蔵脂肪からのFFAによる内皮機能低下や白血球接着能亢進、そして肥満に伴う高血圧や動脈硬化の進展に関与している可能性が示唆される。

平成 22年 8月24日

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	畔越 陽子
論文審査委員	審査日	平成 22年 8月 24日	
	主査教授	筒井 正人 	
	副査教授	大庭 祐輔 	
副査教授	加藤 誠也 		
(論文題目)			
Free fatty acid causes leukocyte activation and resultant endothelial dysfunction through enhanced angiotensin II production in mononuclear and polymorphonuclear cells (遊離脂肪酸は単核球と多核球におけるアンジオテンシンII産生亢進を介して白血球の活性化と内皮機能不全を引き起こす)			
(論文審査結果の要旨)			
上記論文に関して、研究の背景と目的、研究内容(実験方法、結果および考察)、研究の意義と学術的水準について慎重に審査し、以下のような審査結果を得た。			
1. 研究の背景と目的:			
内臓肥満は、高血圧、高脂血症、糖尿病などを引き起こす原因の一つである。内臓肥満の重要な病態のひとつに、遊離脂肪酸の上昇が有る。本学臨床薬理学教室では、以前から、血中遊離脂肪酸の増加はレニン・アンジオテンシン系を介して内皮機能障害をひき起こすという仮説を提唱しており、今回の実験ではそのメカニズムについて検討した。			
2. 研究内容:			
研究は健常男性を対象とした。遊離脂肪酸上昇モデルを用いて、プレシスモグラフ(前腕血流測定を用いた血管内皮機能・血管平滑筋機能測定)や、血液流動性測定装置を用いた白血球活性測定、また、合成アンジオテンシンIを用いたアンジオテンシンII産生能測定を行った。今回の研究では、血中遊離脂肪酸の上昇が白血球のレニン・アンジオテンシン系を活性化すること、そこで産生されたアンジオテンシンIIは白血球自身のアンジオテンシンII受容体を介して白血球の活性化やミエロペルオキシダーゼの遊離を引き起こし血管			

内皮機能障害を惹起することを示すことができた。このメカニズムが、血中遊離脂肪酸上昇による高血圧や動脈硬化の進行に関与している可能性が考えられる。

3. 研究の意義と学術的水準：

これまで、遊離脂肪酸は、脂肪毒性という観点から *in vitro* および *in vivo* で血管内皮機能への影響が検討されてきたが、遊離脂肪酸の白血球活性化への影響を評価して内皮機能低下と関連づけた研究はなかった。本研究は、遊離脂肪酸による内皮機能不全の機序に白血球レニン・アンジオテンシン系の活性化が関与することを世界で初めて明らかにした点で大きな学術的意義が見出される。

以上より、本論文は学位授与に十分に値する内容であると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
 - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。