

5/26

(別紙様式第3号)

## 論 文 要 旨

### 論 文 題 目

Inhibition of the renin-angiotensin system prevents  
free fatty acid-induced acute endothelial dysfunction in humans  
(遊離脂肪酸による内皮機能障害へのレニン-アンギオテンシン系の関与)

氏名 渡部彩子  印

**【 目 的 】**

血中遊離脂肪酸 (FFA) の上昇がインスリン抵抗性や内皮機能障害に関与するという報告があり、またこれらに酸化ストレスの関与が指摘されている。一方 CAPPP や LIFE study などの大規模臨床試験において、レニン-アンギオテンシン系 (RAS) の抑制が 2 型糖尿病合併例においてより高い予後改善効果を示したと報告された。ACE inhibitor や ARB による内皮機能障害の改善がこの結果に関連している可能性が考えられる。さらに肥満高血圧患者における RAS 系の活性化もこれらの結果を裏付けるものと言える。以上から FFA による内皮機能障害への RAS の関与につき検討した。

**【 方 法 】**

健常成人男性 10 人の前腕血流量 (FBF) をプレチスモグラフで測定し血管拡張能を評価した。薬物は左肘動脈から注入し、左右の前腕系の比を取り、ベースからの変化率を求めた。全てのプロトコールで、イントラリピッ

ドとヘパリンを投与して、メタボリック症候群などで見られる高FFA血症のモデルとした。

まず FFA 投与前後での内皮依存性血管拡張能を、アセチルコリンに対する反応で評価した。プラセボ、ロサルタン 50mg (ARB)、ペリンドプリル 8mg (ACE inhibitor) の内服下で行った。

次に FFA 投与前後での内皮非依存性拡張能を、SNP に対する反応で評価した。プラセボ、ロサルタン 50mg の内服下で行った。

抗酸化剤、ビタミン C の持続投与下で、FFA が内皮依存性拡張能に及ぼす影響をみた。

また、L-NMMA による NO 合成酵素阻害下で、FFA が内皮依存性拡張能に及ぼす影響をみた。

### 【結果】

FFA 投与によりアセチルコリンによる血管拡張反応は有意に減少した。ロサルタン、ペリンドプリル内服下では FFA 投与前後の拡張反応に有意差はなかった。FFA の上昇は内皮機能障害を引き起こすが、RAS 抑制はこの内皮機能障害を防ぐと考えられる。

SNP に対する血管拡張反応は FFA 投与に影響されず、ARB 投与下でも同様だった。FFA 上昇は平滑筋機能には影響を与えないと考えられる。

ビタミン C の同時投与は FFA 投与による内皮機能障害を防いだ。この結果は過去の報告と一致しており、FFA による内皮機能障害に酸化ストレスが関与することが示唆される。

NO 合成酵素阻害下では FFA による内皮機能障害は起きなかった。FFA は NO 系を阻害することにより内皮機能を障害すると考えられる。

【結論】

血中 FFA の上昇は RAS 活性を介して内皮機能を障害することが考えられる。この活性による酸化ストレス増大が、特に NO を介する血管拡張反応を低下させることにより内皮機能障害を引き起こすと考えられる。

血清 FFA 上昇を伴うメタボリック症候群などの患者において、RAS 抑制はその内皮機能を改善させ、結果として心血管イベントの予防につながると思われる。

(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	渡部 彩子
論文審査委員	審査日	平成 17 年 11 月 4 日	
	主査教授	酒井哲郎	
	副査教授	瀬下修一	
	副査教授	安仁屋 洋子	
( 論 文 題 目 )			
Inhibition of the renin-angiotensin system prevents free fatty acid-induced acute endothelial dysfunction in humans			
(論文審査結果の要旨)			
上記の論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準につき慎重かつ公正に審査し、以下のような審査結果を得た。			
1. 研究に至る背景と目的			
<p>血中遊離脂肪酸(FFA)の上昇がインスリン抵抗性や血管内皮機能障害に関与するという報告があり、またこれらに酸化ストレスの関与が指摘されている。一方アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE 阻害薬)やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)を用いた大規模臨床試験において、レニン-アンジオテンシン系(RAS)の抑制薬が 2 型糖尿病合併例においてより高い予後改善効果を示したと報告されている。さらに肥満高血圧患者において RAS が活性化していることが知られている。以上から FFA による内皮機能障害における RAS の関与について検討した。</p>			
2. 研究内容			
<p>健常成人男性 10 人の前腕血流量(FBF)をプレチスモグラフで測定し、血管内皮機能を評価した。イントラリピッドとヘパリンを投与して、メタボリックシンドロームなどで見られる高 FFA 血症のモデルとした。薬物は無作為二重盲検にて投与した。</p> <p>まず FFA が内皮依存性血管拡張能に与える影響を、アセチルコリンに対する反応で評価した。プラセボ、ロサルタン 50mg (ARB)、ペリンドプリル 8mg (ACE 阻害薬)の内服</p>			

下で行った(4時間前、一回投与)。次に FFA の内皮非依存性血管拡張能への影響を、sodium nitroprusside(SNP)に対する反応で評価した。ビタミンC(抗酸化剤)または N<sup>G</sup>-methyl-L-arginine(L-NMMA:NO合成酵素阻害剤)同時投与下で、FFAが内皮依存性拡張能に及ぼす影響も調べた。

FFA投与によりアセチルコリンによる血管拡張反応は有意に減少した。ロサルタン、ペリンドプリル内服下ではFFA投与前後の拡張反応に有意差はなかった。FFAの上昇は血管内皮機能障害を引き起こすが、RAS抑制はこれを防ぐと考えられた。SNPに対する血管拡張反応はFFA投与に影響されず、ロサルタン投与下でも同様だった。FFA上昇は血管平滑筋機能には影響しないと考えられた。ビタミンCの同時投与はFFA投与による血管内皮機能障害を予防した。したがってFFAによる血管内皮機能障害に酸化ストレスが関与することが示唆された。NO合成酵素阻害下ではFFAによる血管内皮機能の低下は認めず、FFAは血管拡張反応のNOに依存する部分を障害することを示唆する成績が得られた。

### 3. 研究成果と意義

この研究で、FFAはRASの活性化を介して酸化ストレスを増大させNO bioavailabilityを低下させることにより血管内皮機能障害を引き起こす可能性が示された。

本論文は、血清 FFA 上昇を伴うメタボリックシンドロームなどの患者において、RAS 抑制が血管内皮機能を改善させ、心血管イベントの予防につながる可能性を示したものであり、国際的水準にあると判断した。

以上により、本論文は学位授与に値するものであると判断した。

- 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。