

Effects of antihypertensive drugs and exercise training on insulin sensitivity in spontaneously hypertensive rats(高血圧自然発症ラットにおけるインスリン感受性に対する降圧薬と運動の効果)

著者	郭 ?
号	77
学位授与番号	111
URL	http://hdl.handle.net/10097/45833

氏 名 (本籍)	カク 郭	キ 琪
学 位 の 種 類	博 士 (障 害 科 学)	
学 位 記 番 号	医 博 (障) 第 1 1 1 号	
学 位 授 与 年 月 日	平 成 20 年 3 月 25 日	
学 位 授 与 の 条 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当	
研 究 科 専 攻	東 北 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科 (博 士 課 程) 障 害 科 学 専 攻	
学 位 論 文 題 目	Effects of antihypertensive drugs and exercise training on insulin sensitivity in spontaneously hypertensive rats (高 血 圧 自 然 発 症 ラ ッ ト に お け る イ ン ス リ ン 感 受 性 に 対 す る 降 圧 薬 と 運 動 の 効 果)	

(主 査)

論 文 審 査 委 員	教 授 上 月 正 博	教 授 伊 藤 貞 嘉
	教 授 岡 芳 知	

論 文 內 容 要 旨

We examined the effects of antihypertensive drugs, exercise training, and combinations thereof on insulin sensitivity (IS), and the association between this relation and sympathetic activity, muscle fiber composition, and capillary density in spontaneously hypertensive rats (SHR). Six-week-old male SHR were allocated to 7 groups : a control group (C), and groups treated with azelnidipine (3 mg/kg/day from 6 weeks to 18 weeks of age) (Aze) (a calcium channel blocker), olmesartan (10 mg/kg/day from 6 weeks to 18 weeks of age) (Olm) (an angiotensin II type 1 receptor blocker), exercise training (1 h/day, 5 days/week from 6 weeks to 17 weeks of age) (Exe), and combinations of drugs and exercise training (Aze+Exe, Olm+Exe, and Olm+Aze+Exe). At age 18 weeks, IS and sympathetic activity were evaluated by an euglycemic hyperinsulinemic glucose clamp technique and power spectral analysis of systolic blood pressure, respectively. After the experiments, capillary density and muscle fiber composition in soleus muscle were examined. Aze or Exe alone significantly increased IS associated with a significant reduction in sympathetic activity. Olm alone tended to increase IS with little change in sympathetic activity. Aze, Olm, or Exe significantly increased the capillary density and percentage of insulin-sensitive type I fiber. A combination of Aze and Exe or a combination of Olm and Exe tended to increase IS compared with each drug therapy alone. There were significant correlations between IS and sympathetic activity, capillary density, and the percentage of type I fiber in all the rats. We found that Aze improved IS more substantially compared with Olm in SHR. We also found that Aze, Olm, Exe, and combinations thereof improved IS, probably through the modulation of sympathetic activity or capillarity and muscle fiber type in skeletal muscles.

審査結果の要旨

背景：インスリン感受性 (IS) の低下は耐糖能障害を起し、心・血管病のリスクを増加させる。一方、高血圧では IS が低下することが知られている。以上の機序として、高血圧ではブドウ糖の骨格筋への輸送に関わる毛細血管数は減少し、IS の高いタイプ I 筋線維比率が減少していること。また、ある種の高血圧患者では交感神経活性が高まっており、これが IS の低下に関わっている可能性も指摘されている。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) 及びカルシウム拮抗薬 (CCB) については IS に対し影響を与えないとする報告がある一方、改善するという報告もあり、一定していない。そこで、本研究では高血圧自然発症ラット (SHR) を用い、ARB (olmesartan) (01m), CCB (azelnidipine) (Aze) ならびに運動の各々単独ならびに併用した場合の IS に対する効果を検討した。また、IS に影響を与える交感神経活性、骨格筋の毛細血管密度ならびにタイプ I 筋線維比率に対する効果を調べ、これらと IS の関連性を検討した。

方法：6 週齢のオス SHR をコントロール群、01m 群、Aze 群、運動群、01m+運動群、Aze+運動群、01m+Aze+運動群の 7 グループに分けた。Aze と 01m はそれぞれ体重キログラムあたり 3 mg と 10 mg を毎日、12 週間にわたって経口投与した。運動群は 1 日 1 回、1 回 60 分間、週 5 日、20 m/分の速度で 12 週間のトレッドミル運動を行った。毎週 1 回、tail-cuff 法により収縮期血圧 (SBP) と脈拍数 (HR) を測定した。18 週齢時、すべてのラットを無麻酔、非拘束下で交感神経活性と IS をそれぞれ収縮期血圧変動のスペクトル解析法及びグルコースクランプ法により評価した。また、全ての実験終了後ヒラメ筋を採取、DPPIV-AP 染色標本により 1 筋線維あたりに接する毛細血管数 (CF) ならびに毛細血管密度 (CD) を、ミオシン ATPase 染色標本により筋線維タイプ I を評価した。

結果：11 週間にわたった SBP 及び HR はコントロール群に比べ、6 つの介入群でいずれも有意な低値を示した。また、Aze に比べ 01m の降圧効果が大きかった。Aze 単独、運動単独ならびに運動と 01m、Aze 併用は有意に IS を上昇させた。01m 単独は有意ではないが、IS を上昇させる傾向を認めた。介入群の中では、運動と 01m、Aze の併用が最も IS を上昇させた。全てのグループのデータについて、IS の指標である M 値は交感神経活性の指標である SBP-LFamp との間に有意な負の相関が認められた。M 値は CF、CD ならびにタイプ I 筋線維の割合の間にそれぞれ有意な正の相関が認められた。

結論：成長期 SHR において、01m、Aze と運動の各々単独ならびに併用した場合の IS 上昇効果は少なくとも一部交感神経活性、骨格筋毛細血管密度あるいはタイプ I 筋線維比率の変化を介してもたらされることが示唆された。さらに、01m、Aze と運動併用による介入が IS の改善ならびに降圧効果の視点から最も優れている可能性が示唆された。

本研究は、運動と降圧薬の適切な組み合わせによる包括的なリハビリテーションの有効性を検討するうえでの基礎となるものであるとともに、今後の新しいリハビリテーションの可能性を示唆するものである。

よって、本論文は博士 (医学) の学位論文として合格と認める。

