

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号
------	-------	---

氏 名 服部 拓哉

論 文 題 目

Dietary salt restriction improves cardiac and adipose tissue pathology
independently of obesity in a rat model of metabolic syndrome

(食塩摂取制限はメタボリック症候群ラットモデルにおいて、肥満とは
無関係に心臓および脂肪組織の病態を改善する)

論文審査担当者

主 査	名古屋大学教授	石川 哲也
	名古屋大学教授	長坂 徹郎
	名古屋大学教授	永田 浩三

論文審査の結果の要旨

肥満はメタボリック症候群 (MetS) の中心的構成要素であり、高血圧や心血管イベントリスクの増加とも関連がある。近年、MetS 患者で血圧の食塩感受性が亢進していることが示され、MetS 患者では血圧を下げるのに食塩制限が効果的であるとの報告もある。しかし、MetS 個体における減塩の心筋病態への影響は明らかではない。申請者らは最近、MetS の新規動物モデルとして DahlS. Z-*Lepr^{fa}/Lepr^{fa}* (DS/obese) ラットの基本病態を確立した。本研究では、DS/obese ラットを用いて食塩摂取制限の心臓および脂肪組織の病態に及ぼす影響が検討された。DS/obese ラットに生後 9 週齢より正食塩食 (NS、0.36% NaCl 含) または低食塩食 (LS、0.0466% NaCl 含) が投与され、15 週齢で種々の解析が行われた。ヘテロ同士の交配で生まれる DahlS. Z-*Lepr⁺/Lepr⁺* (DS/lean) ラットが対照群とされた。

本研究における主な結果、新知見および意義は以下の通りである。

- 1) 対照群に比し DS/obese ラットでは、体重、脂肪重量および内臓脂肪細胞横断面積の著しい増大が認められたが、これらの変化は減塩により影響されなかった。
- 2) DS/obese ラットで観察された進行性の血圧上昇は、減塩により著明に抑制された。左室肥大、線維化および左室拡張障害はいずれも減塩により有意に改善した。
- 3) DS/obese ラットで認められた高インスリン血症とインスリン抵抗性 (HOMA-IR) は減塩により有意に減弱した。炎症性サイトカインである Tumor necrosis factor (TNF)- α と interleukin (IL)-6 の脂肪組織での発現量と血中濃度は対照群に比し DS/obese ラットで増大していたが、減塩によりいずれも有意に低下した。
- 4) DS/obese ラットでは内臓脂肪の炎症の増大が認められたが、減塩により有意に抑制された。DS/obese ラットでは内臓脂肪の Akt-Ser⁴⁷³ リン酸化が低下していたが、減塩により対照群のレベルまで改善した。一方、DS/obese ラットでは対照群に比し内臓脂肪の p70S6 kinase-Thr³⁸⁹ リン酸化の増加が観察されたが、減塩により抑制された。

以上の結果より、食塩制限によるインスリン抵抗性の改善は血圧上昇と心筋傷害の抑制に寄与したと考えられた。減塩は内臓脂肪の p70S6 kinase のリン酸化を減弱させることで insulin receptor substrate (IRS)-1/Akt 経路を脱抑制したと考えられた。それ故、DS/obese ラットにおける減塩のインスリン抵抗性改善効果の一部は、脂肪組織の炎症の抑制と関連したインスリンシグナルの改善に起因することが示唆された。

本研究の新知見は、MetS における減塩は脂肪量には影響しないが、内臓脂肪の炎症を抑制しインスリンシグナルを改善することを明らかにした点である。MetS 患者における適度な減塩は高血圧や心筋傷害のみでなく、インスリン抵抗性を改善するためにも有用である可能性があり、重要な介入であると考えられる。

以上の理由により、本研究は博士 (医療技術学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。