

第 8 号様式

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	氏名	松本 武史
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目			
Effect of aldosterone-producing adenoma on endothelial function and Rho-associated kinase activity in patients with primary aldosteronism. (原発性アルドステロン症患者におけるアルドステロン産生腺腫の血管内皮機能および ROCK 活性に与える影響について)			
論文審査担当者			
主 査	教 授	松 原 昭 郎	印
審査委員	教 授	田 代 聡	
審査委員	講 師	藤 高 一 慶	
〔論文審査の要旨〕			
<p>原発性アルドステロン症は高血圧症の 10%前後に認められ、臨床サブタイプとしてはアルドステロン産生腺腫と特発性アルドステロン症に大別される。アルドステロンは高血圧の増悪因子にとどまらず、その直接作用による多面的な障害を有することも知られている。そのため原発性アルドステロン症は、本態性高血圧症に比し心血管系イベントが多い。一方、低分子量 GTP 結合蛋白 Rho A の標的蛋白である Rho-associated kinase (ROCK) は、平滑筋の収縮、遊走、接着、アポトーシスに関与することで動脈硬化の第一段階である血管内皮機能障害に重要な役割を担っている。最近、我々は、高血圧症例において白血球 ROCK 活性の上昇がみられ、ROCK 活性の上昇に伴い心血管イベントが増加することを報告した。さらに、ミネラルコルチコイドレセプター阻害薬であるエプレレノン投薬が、本態性高血圧症患者の ROCK 活性を抑制し、血管内皮機能を改善することも報告した。これらのことは、アルドステロンが血管内皮障害、ROCK 活性上昇に関与している可能性を示唆しており、高アルドステロン濃度状態である原発性アルドステロン症においては、血管内皮障害と ROCK 活性の上昇が存在し、心血管合併症に寄与していると考えられる。しかしながら、これまで原発性アルドステロン症におけるサブタイプと動脈硬化との関連についての報告はない。</p>			

本研究では、原発性アルドステロン症のサブタイプ別での血管内皮機能、白血球ROCK活性について検討した。また、腺腫群において副腎摘除術後に血管内皮機能、ROCK活性の再評価を行った。対象は、原発性アルドステロン症と診断された44例のうちアルドステロン産生腺腫と診断された21例、特発性アルドステロン症と診断された23例と年齢、性、血圧を一致させた本態性高血圧症患者40例の3群とした。原発性アルドステロン症の診断および局在診断については、日本内分泌学会の診断基準を基に診断した。血管内皮機能測定は前腕動脈での血流依存性血管拡張反応(FMD)を、内皮非依存性血管拡張反応の指標としてニトログリセリン舌下(0.075mg)による前腕動脈径変化を測定した。白血球ROCK活性はWestern blot法を用いて、ミオシン結合サブユニットのリン酸化と総ミオシン結合サブユニットの比によって算出した。FMDは、腺腫群(3.2±2.0%)において、特発性群(4.6±2.3%, P=0.03)や本態性高血圧症群(4.4±2.2%, P=0.03)に比し有意に低値であった。ニトログリセリンによる内皮非依存性血管拡張反応は3群で同等であった。ROCK活性は、腺腫群(1.29±0.57)において特発性群(1.00±0.46, P=0.04)や本態性高血圧症群(0.81±0.36, P<0.01)に比し有意に高値であった。FMDは、血漿アルドステロン濃度(r=-0.35, P<0.01)やアルドステロン・レニン活性比(r=-0.34, P<0.01)と有意な負の相関が認められた。ROCK活性においては、血漿アルドステロン濃度(r=0.33, P<0.01)やアルドステロン・レニン活性比(r=0.46, P<0.01)と有意な正の相関が認められた。腺腫群において、副腎摘除術により、収縮期血圧(140.8±17.4 vs. 127.6±8.1mmHg, P<0.05)、血漿アルドステロン濃度(32.8±22.8 vs. 14.7±10.9ng/dl, P<0.05)、アルドステロン・レニン活性比(122.0±79.5 vs. 22.7±25.4, P<0.01)、ROCK活性(1.42±0.62 vs. 1.09±0.41%, P=0.02)は有意に低下し、FMD(3.6±2.0 vs. 5.0±2.5%, P<0.005)は上昇した。このように、腺腫群では、特発性群に比し血管内皮機能が障害され、ROCK活性が上昇しており、将来的な心血管イベント発症リスクが高い可能性が考えられた。

以上の結果から、本論文は原発性アルドステロン症の中でも腺腫群において、特発性群や本態性高血圧症に比し、血管内皮機能障害が強く、ROCK活性は上昇していること、血管内皮機能障害とROCK活性の上昇は、血漿アルドステロン濃度やアルドステロン・レニン活性比の上昇に関連すること、副腎摘除術による血管内皮機能の改善とROCK活性の低下は、心血管イベント発症リスクを低下させる可能性があることを明らかにしたものであり、本論文の臨床的意義は極めて高い。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。