

(65)

氏名(生年月日) 田 辺 晶 代  
 本 籍  
 学位の種類 博士(医学)  
 学位授与の番号 乙第1592号  
 学位授与の日付 平成7年11月17日  
 学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)  
 学位論文題目 **Effect of acute hyperinsulinemia on plasma atrial and brain natriuretic peptide concentrations**  
 (高インスリン血症が血中心房性および脳性ナトリウム利尿ペプチド [ANP, BNP] 濃度に及ぼす影響)  
 論文審査委員 (主査) 教授 出村 博  
 (副査) 教授 村木 篁, 金野 公郎

### 主 論 文 の 要 旨

#### 〔目的〕

本態性高血圧患者において高インスリン血症, インスリン抵抗性と高血圧の発症, 進展との関連が示唆されており, 特に本症で見られる Na 排泄障害との関連が注目されるがその病態生理学的機序の詳細は不明である。ところで心臓ホルモンである Na 利尿ペプチドは, 体液量の恒常性維持に重要な役割を担う事から, インスリンと本ペプチドとの関連に興味を持たれる。そこで本研究は, ヒト高インスリン血症に際しての血中 Na 利尿ペプチドの動態を検討した。

#### 〔対象と方法〕

①重篤な糖尿病性合併症のない非インスリン依存性糖尿病患者20例において正常血糖高インスリン血症性グルコースクランプ, ②健常人22例において, 75g 経口ブドウ糖負荷試験, ③このうち6例に対照として糖負荷試験と同量の経口水負荷, ④健常人6例においてインスリン負荷試験を施行した。経時的に血中インスリン濃度 (IRI), 血中心房性 Na 利尿ペプチド (ANP), 脳性 Na 利尿ペプチド (BNP) 濃度, 血漿浸透圧 (Posm), 循環血漿量 (血清総蛋白濃度から算出) を測定し, 相互の関連を検討した。

#### 〔結果〕

いずれの負荷試験においても高インスリン血症を呈した。グルコースクランプでは, 血中 ANP 濃度(39%増加)は循環血漿量(9.0%増加)と共に有意に増加し

たが, 血中 BNP 濃度, Posm は変化しなかった。ブドウ糖負荷試験でも, 血中 ANP 濃度(36%増加), 循環血漿量(7.3%増加)は有意に増加したが, 血中 BNP 濃度, Posm には変動を認めなかった。水負荷試験ではいずれも有意な変動を示さなかった。また, インスリン負荷試験では著明な IRI の増加に拘わらず血中 ANP, BNP 濃度は有意な変動を示さなかった。更に, いずれの負荷試験においても, 血中 ANP 濃度の変化と IRI, 血糖値の変化との間には有意な相関を認めなかった。

#### 〔考察〕

グルコースクランプ, ブドウ糖負荷試験において血中 ANP 濃度は有意な増加を示したが, IRI, 血糖値の変動との間に有意な相関を認めず, またインスリン負荷試験においても IRI の著増に拘わらず, 血中 ANP 濃度は不変であった。更に, 血中 BNP 濃度はいずれでも有意な変化を示さなかった。以上の結果から, インスリンは心臓からの ANP, BNP 分泌に対する直接的な分泌促進作用を有さない事が示唆された。一方, ANP 濃度の増加は循環血漿量の増加によると考えられた。グルコースクランプおよびブドウ糖負荷試験に際しての ANP と BNP の動態の差は, 両者の分泌調節機構の相違に由来すると考えられた。

#### 〔結論〕

急性の高インスリン血症は, Na 利尿ペプチド分泌

に対して直接作用を示さないことが明らかにされた。

## 論文審査の要旨

本態性高血圧症患者において高インスリン血症、インスリン抵抗性と高血圧の発症、進展との関連が示唆されており、特に本症で見られる Na 排泄障害とインスリンとの関連が注目される。一方、心臓ホルモンである Na 利尿ペプチドは、体液量の恒常性維持、Na 調節に重要な役割を担うことから、インスリンと本ペプチドとの関連に興味を持たれる。本研究では、人において3つの異なる高インスリン血症に際しての血中 Na 利尿ペプチドの動態を検討したもので、急性の高インスリン血症は、Na 利尿ペプチド分泌に対して直接作用を示さないことを明らかにしている。従来このような報告はなく、今後、本態性高血圧の病因を検討するうえで価値ある論文である。

### 主論文公表誌

Effect of acute hyperinsulinemia on plasma atrial and brain natriuretic peptide concentrations (高インスリン血症が血中心房性および脳性ナトリウム利尿ペプチド [ANP, BNP] 濃度におよぼす影響

European Journal of Endocrinology 第132巻 第6号 693-698頁 (1995年6月発行) 田辺晶代, 成瀬光栄, 植田太郎, 成瀬清子, 吉本貴宣, 大森安恵, 出村 博

### 副論文公表誌

- 1) Is chronic elevation of plasma endothelin levels a cause of hypertension? (慢性の血漿エンドセリン上昇は高血圧の病因となり得るか?). *Hypertens Res* 16: 247-251 (1993) 成瀬光栄, Zeng Z-P, 成瀬清子, 田辺晶代, 吉本貴宣, 出村 博
- 2) Does plasma immunoreactive ouabain originate from the adrenal gland? (血漿ウワバイン様免疫活性の産生源は副腎であるか?). *Hypertension* 23: I 102- I 105 (1994) 成瀬清子, 成瀬光栄, 田辺晶代, 吉本貴宣, 渡辺康子, 栗本文彦, 堀場伸郎, 田村正明, 稲上 正, 出村 博
- 3) Atrial and brain natriuretic peptides in cardiovascular disease (心血管疾患における心房性および脳性 Na 利尿ペプチド). *Hypertension* 23: I 231- I 234 (1994) 成瀬光栄, 嶽山陽一, 田辺晶代, 弘重寿一, 成瀬清子, 吉本貴宣, 田中正

巳, 片桐 敬, 出村 博

- 4) Dopaminergic regulation of aldosterone secretion: its pathophysiologic significance in subsets of primary aldosteronism (ドパミン作動性のアルドステロン分泌調節—原発性アルドステロン症におけるその病態生理学的意義). *Hypertens Res* 18(Suppl I): S59-S64 (1995) 成瀬光栄, 成瀬清子, 吉本貴宣, 田中正巳, 田辺晶代, 今城俊浩, 芝崎 保, 出村黎子, 出村 博
- 5) Angiotensin converting enzyme inhibitor but not calcium blocker down-regulates gene expression of vascular natriuretic peptide receptor in hypertensive rats (高血圧ラットにおいて Ca 拮抗剤ではなくアンジオテンシン変換酵素阻害剤が血管壁 Na 利尿ペプチド遺伝子の発現を抑制的に調節する). *Biochem Biophys Res Commun* 205: 1595-1600 (1995) 吉本貴宣, 成瀬光栄, 田辺晶代, 成瀬清子, 高木耕一郎, 村木 篁, 板倉 誠, 萩原啓実, 広瀬茂久, 出村 博
- 6) Modulation of vascular natriuretic peptide receptor gene expression in hypertensive and obese hyperglycemic rats (高血圧, 肥満, 高血糖ラットにおける血管壁 Na 利尿ペプチド遺伝子の発現調節). *Endocrinology* 136: 2427-2434 (1995) 吉本貴宣, 成瀬光栄, 成瀬清子, 藤巻康子, 田辺晶代, 村木 篁, 板倉 誠, 萩原啓実, 広瀬茂久, 出村 博