

〔結果〕

アリスキレン投与マウスおよびPBS投与マウスは、観察期間中の血圧の有意な変動を認めなかった。IVMを用いたカフ傷害部位への血球の接着現象は、PBSマウスで有意に増加し($43.8 \pm 9.3/10^2 \text{mm}^2$)、アリスキレン投与マウス群はこれを有意に抑制した(18.4 ± 4.4 , $p < 0.05$)。また、アリスキレン投与マウスの傷害血管部位では、vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) や intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) 等の接着分子の発現および mitogen-activated protein kinases (MAPK) と nuclear factor κ B (NF κ B) の活性化が抑制され、NADPH オキシダーゼの一部を構成する gp91^{phox} の遺伝子レベルの発現が抑制されていた。HUVECを用いた in vitro の検討でも、TNF- α で増強したヒト単球性白血病細胞株 (THP-1) の接着現象は、アリスキレンの投与により減少し、接着分子、MAPK、NF κ B および gp91^{phox} の発現の抑制を認めた。

〔考察〕

アリスキレンは、動脈硬化の最上流に位置する血管の炎症反応に対し抑制効果を有することが判明した。そのメカニズムは、降圧効果と非依存的に酸化ストレスの産生や炎症反応に関与する細胞内蛋白の発現を抑制することによるものと考えられた。

〔結語〕

アリスキレンは、レニン・アンジオテンシン系を遮断することで、抗炎症作用を介する血管保護作用を発揮する薬剤として期待される。

論文審査の要旨

本研究の目的は、動脈硬化の初期病態に対する直接的レニン阻害薬（アリスキレン）の効果を検討することである。

C57BL/6 マウスに 10mg/kg/day のアリスキレンと phosphate buffered saline (PBS) を 2 週間投与し、大腿動脈のカフ傷害部への血球接着を比較した。また、TNF- α 刺激下のヒト臍帯動脈内皮細胞に対する単球接着に対するアリスキレンの効果を in vitro で検討した。

アリスキレンは、カフ傷害部への血球接着を有意に抑制した。この作用には、ICAM-1 や VCAM-1 などの接着分子の発現抑制が関与していた。In vitro の検討では、内皮細胞への単球接着の抑制に NADPH オキシダーゼの一部を構成する gp91^{phox} の発現抑制が関与していた。

アリスキレンは、動脈硬化の最上流に位置する血管の炎症を抑制することが判明した。そのメカニズムとして、降圧効果と非依存性に、酸化ストレスや炎症反応に関与する細胞内蛋白の発現を抑制することが考えられた。

アリスキレンは、レニン・アンジオテンシン系を阻害し、血管保護作用を有する薬剤として期待される。

氏名	オオ ヤ ジュン コ 大 屋 純 子
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2684 号
学位授与の日付	平成 23 年 7 月 15 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	特定健診・特定保健指導区分からみた栄養摂取状況、運動習慣の特徴：栗橋ライフスタイルコホート研究データの検討
主論文公表誌	日本病態栄養学会誌 第 14 巻 第 1 号 25-32 頁 2011 年
論文審査委員	(主査) 教授 内潟 安子 (副査) 教授 松岡 雅人, 遠藤 弘良

論文内容の要旨

〔目的〕

平成20年4月から特定健診・特定保健指導が生活習慣病予防に向けて開始された。受診者は肥満の有無と心血管危険因子数（血糖値，脂質値，血圧）で規定される保健指導区分により分類され，保健指導を受けるが，非肥満者は保健指導区分外である。本研究は生活習慣病予防効果を予測する点から特定健診・保健指導区分を検証することを目的とした。

〔対象および方法〕

対象は40～74歳の間ドック受診者2,108名（男1,231名）。受診時に簡易型自記式食事歴法質問票を用いて過去1ヵ月の食事内容や生活習慣を調査した。対象者を保健指導区分に応じて，心血管危険因子無し・肥満無し（N）群，心血管危険因子有り・肥満無し（I）群，心血管危険因子有り・肥満有り（S）群の3群に分類し，食事内容から推定される栄養素摂取量と生活習慣を男女別に比較した。

〔結果〕

S群はN，I群と比べ肥満度が高く，心血管疾患危険因子の値は不良であった。男性のI，S群はN群と比べてアルコール摂取量が有意に多く，交絡因子で補正後はS群のみN群よりアルコール摂取量は有意に多かった。女性のI群はN，S群と比べアルコール摂取量が多かったが，交絡因子で補正後は有意でなくなった。アルコール以外の食事調査では男女ともにI，S群間に有意差はなかった。生活習慣に関しては，男性のS群はI群と比べ食事摂取速度が速く，仕事の強度が低かった。女性ではこの傾向は認めなかった。

〔考察〕

I群とS群の違いは肥満の有無であるが，この肥満は食事摂取速度と仕事の強度が強く関連しており，さらにS群ではアルコール摂取量が多いことも重要な特徴であることがわかった。よってS群に対してはこれら3点が保健指導のポイントとなる。食事摂取速度に関しては，日本人の調査では早食いとBMIの間に正の相関関係が示されており，矛盾しない結果であった。仕事の強度と肥満との間にはこれまで一定した見解が報告されていないが，本研究では両者間に強い関係があることが明らかになった。I群は心血管疾患危険因子を持ちながら肥満がないため，保健指導区分外となる。I群に対する生活習慣病予防のための指導を考える上で，前述の項目以外の面からアプローチする必要があると考えられた。

〔結論〕

心血管危険因子有り・肥満有り群は減量や節酒による生活習慣介入効果の高い集団を抽出していた。しかし，肥満はなくとも受診勧奨値未満の心血管危険因子を持つ者は，生活習慣病のリスクを持つにもかかわらず介入されず，またこの群の生活習慣，栄養素摂取量の特徴は把握できないという問題を提起した重要な論文である。

論文審査の要旨

生活習慣病予防に向けて，平成20年4月から特定健診・特定保健指導が開始されている。受診すると，肥満の有無と心血管危険因子数（血糖値，脂質値，血圧）で規定される保健指導区分により分類され，保健指導を受けるという流れになっているが，非肥満者は保健指導区分外となった。本論文は40～74歳の間ドック受診者2,108名を対象とした本研究は生活習慣病予防効果を予測する点から特定健診・保健指導区分を検証するものである。心血管危険因子有り・肥満有り群は減量や節酒による生活習慣介入効果の高い集団を抽出していた。しかし，肥満はなくとも受診勧奨値未満の心血管危険因子を持つ者は，生活習慣病のリスクを持つにもかかわらず介入されないことが明らかとなり，さらにこの群の生活習慣，栄養素摂取量の特徴は把握できにくいという問題を提起した。特定健診・特定保健指導の盲点を指摘する重要な論文である。