

Title	不活性型レニンの血中動態とその活性化機構に関する臨床的研究
Author(s)	中丸, 光昭
Citation	大阪大学, 1982, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33589
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	なか 中	まる 丸	みつ 光	あき 昭
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	5	7	1
学位授与の日付	昭和	57	年	4
学位授与の要件	学位規則	第	5	条
学位論文題目	不活性型レニンの血中動態とその活性化機構に関する臨床的研究			
論文審査委員	(主査) 教授	熊原		雄一
	(副査) 教授	阿部	裕	教授
			宮井	潔

論文の内容の要旨

〔目 的〕

ヒト血漿中には通常の活性型レニン以外に、*in vitro* において酸処理、低温処理あるいはトリプシンやカリクレインなどの酵素によって活性化される不活性型レニンが存在している。しかしその生理的意義、血中動態、活性化の機構等はほとんど明らかにされていない。今回、種々のレニン分泌刺激下において、活性型及び不活性型レニンの血中動態を観察し、同時に尿中カリクレイン (Ukal V)、血漿プレカリクレイン (PPK) を測定し、最近仮説として報告されている腎カリクレインあるいは血漿カリクレインの *in vivo* における不活性型レニンの活性化への関与について検討した。

〔方法ならびに成績〕

健常人男子を対象とし、フロセマイド40mg静注+立位 (n=12)、イソプロテレノール20ng/kg/min点滴静注 (n=6)、カプトプリル100mg経口投与 (n=15) の3種の1時間の急性刺激前後、また慢性的条件下として常食 (NaCl:10~15 g/day)、減塩食 (2 g/day)、増塩食 (20~25 g/day) 各4日間摂取時 (n=9)、プロプラノロール60mg 4日間経口投与 (n=6) 前後において、血漿活性型及び不活性型レニン、Ukal V、PPK を測定した。不活性型レニンはNothらの方法に準じてトリプシンによる活性化後の総レニンから活性型レニンを減じて求めた。総レニン、活性型レニンはアンジオテンシンI RIAにより測定した。Ukal VはMoritaらの方法によりPro-Phe-Arg-MCA基質を用い、PPKはカオリンで活性化の後、Z-Phe-Arg-MCA基質を用いそれぞれ蛍光比色法により測定した。

フロセマイド負荷時には活性型レニンは著明な増加 ($p<0.001$)、不活性型レニンも軽度の増加 ($p<0.05$) を示し、Ukal V ($p<0.001$)、PPK ($p<0.05$) も有意の増加を示した。イソプロテレノ

ールおよびカプトプリル負荷後では活性型レニンはそれぞれ増加 ($p < 0.05$, $p < 0.001$) したが、不活性型レニン、Ukal V, PPKはいずれも有意の変動は認めなかった。3種のNaバランス下においては不活性型レニンは活性型レニンと同様に減塩時には有意に増加 ($p < 0.001$)、増塩時には有意に減少 ($p < 0.01$)、Ukal Vは減塩時においてのみ増加 ($p < 0.05$)、PPKは有意の変動は示さなかった。プロプラノロール投与時には活性型レニンは減少 ($p < 0.05$)、不活性型レニンはや、増加の傾向を示し、Ukal V, PPKは有意の変動は認めなかった。フロセマイド負荷時においてのみ、活性型レニン比 (活性型レニン/総レニン) とUkal Vとの間に正相関 ($r = 0.61$, $p < 0.05$) を認めた。一方3種のNaバランス下において、活性型レニン比とPPKとの間に正相関 ($r = 0.55$, $p < 0.05$) を認めた。

[総括]

不活性型レニンは腎において活性型レニンの前駆体として生合成され、その一部は血中へ放出される可能性がある。その分泌動態に関しては測定法の問題などの理由から一定の見解は得られていない。今回の検討では不活性型レニンの血中動態は活性型レニンとは異なり、急性刺激ではいずれの方法においても大きな変動は示さず、主として活性型レニンが分泌されると考えられる。一方4日間のNaバランス下では不活性型レニンは活性型レニンと並行して増減したことより、不活性型レニンは活性型レニンに比しその分泌刺激に対する反応性は遅延すると考えられ、慢性のNaバランスは不活性型レニンの生合成あるいは分泌に影響を及ぼす可能性がある。プロプラノロール投与時には活性型レニンは減少、不活性型レニンは増加する傾向を認めたことから、プロプラノロールの不活性型レニンから活性型レニンへの転換抑制作用も示唆された。

不活性型レニンの *in vivo* における活性化に関しては、フロセマイド負荷時において活性型レニン比とUkal Vとの間に相関を認めたことより腎カリクレインの関与も示唆され、Sealeyらの仮説も支持されたが、その他の条件下では相関は認めず、腎カリクレインで一元的に説明するので困難であった。一方慢性のNaバランス下では活性型レニン比とPPKとの間に相関を認めたことより、血漿カリクレインの関与も否定できない。しかし刺激の方法によって活性化の機構が異なる可能性があるかどうか、血中ではカリクレインのインヒビターが存在しており果して活性化が可能かどうかなどの疑問はあるが、Derckxらはあくまで局所でインヒビターと接触しえない部位における活性化も論じており、今後さらに検討を要すると考えられる。

論文の審査結果の要旨

ヒト血漿中には通常の活性型レニン以外に *in vitro* において、酸処理や低温処理あるいはトリプシンなどのプロテアーゼによって活性化される不活性型レニンが存在している。この不活性型レニンの血中動態や *in vivo* での活性化機構は明らかではない。今回健康人を対象とし各種急性刺激 (フロセマイド、イソプロテレノール、カプトプリル) ならびに慢性刺激 (食塩バランス、プロプラノロー

ル) 下において血漿活性型および不活性型レニンを測定した。さらに腎あるいは血漿カリクレインの活性化への関与を検討する目的で尿中カリクレイン，血漿プレカリクレインを測定した。

急性刺激においては主として活性型レニンのみが増加，一方慢性の食塩バランス下においては不活性型レニンは活性型レニンとともに増減することを確認した。プロプラノロール負荷後には活性型レニンのみが減少したことから，不活性型レニンから活性型レニンへの転換に一部交感神経の関与も考えられた。不活性型レニンの活性化に一部腎あるいは血漿カリクレインの関与も示唆されたが，カリクレインのみでは解決できない部分があることも判明した。