

Title	腎髄質極性降圧脂質1-0-ヘキサデシル-2-0-アセチル-sn-グリセロ-3-ホスホリルコリンの降圧作用に関する研究
Author(s)	真杵, 文紀
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/33681
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・（本籍）	ま 真	すぎ 杵	ふみ 文	のり 紀
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	6 1 5 6	号	
学位授与の日付	昭和 58 年 7 月 28 日			
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当			
学位論文題目	腎髄質極性降圧脂質 1-0-ヘキサデシル-2-0-アセチル- <i>sn</i> -グリセロ-3-ホスホリルコリンの降圧作用に関する研究			
論文審査委員	(主査) 教授 熊原 雄一	(副査) 教授 山野 俊雄	教授 和田 博	

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

腎髄質には種々の降圧性物質が存在している。すでに明らかにされているものにはキニンおよびプロスタグランジン (PG) がある。最近腎髄質にはこれらの降圧性物質とは異なる降圧性脂質の存在することが推定されており、その一つに腎髄質極性降圧脂質 APRL (Antihypertensive polar renomedullary lipid) がある。APRL はウサギの腎灌流液中へ放出されること、ラットの腎髄質に APRL 合成酵素系が存在することなどが報告されており、血圧調節あるいは高血圧発症因子として何らかの役割を演じているものと推定されている。しかしその全体における降圧機作および *in vivo* における役割については不明な点が多い。本研究は APRL の主成分と考えられている HAGPC (1-O-hexadecyl-2-O-acetyl-*sn*-glycero-3-phosphorylcholine) の実験動物における降圧作用およびその機作を調べ、HAGPC の血圧調節への関与について検討した。

(方法ならびに成績)

HAGPC は D- マニトールから化学的に合成した。HAGPC の 1 位エステル誘導体はリゾホスファチジルコリンから合成した。動物の血圧測定は股動脈にカニューレションしポリグラフにて行なった。心拍出量測定は熱希釈法で、また血流測定は電磁血流計を用いて測定した。薬物は脳室内投与以外はすべて股静脈または外頸静脈より投与し、各薬物は 0.2% ヘマセル[®] 生理食塩水に溶解して投与した。プロスタサイクリンのみ 0.1 M グリシン緩衝液 (pH 10.4) に溶解して投与した。いずれの場合にも投与液量はラットでは 0.5 ml/kg 体重、犬およびラットの脳室内投与では 0.05 ml/kg 体重を用いた。動物は自然発症高血圧ラット (SHR)、正常 Wistar ラット、正常犬および手術後 4 週の一腎性 Goldblatt 型

高血圧ラット (1K1C) を用いた。

HAGPC はラットにおいて約 0.1 n mol/kg 体重投与量から降圧作用を示し、その作用は濃度依存性に増加した。1位のアルキルエーテル結合をエステル結合にすると降圧作用は極端に減弱し、さらに2位のアセチル基を欠くものでは全く降圧作用が認められず、降圧作用には1位のエーテル結合および2位のアセチル基の存在が重要であることが判明した。SHRにおいてHAGPC 5 n mol/kg 体重投与による降圧作用を等モルの PGI_2 、 PGE_2 およびブラディキニンと比較すると降圧力はHAGPCが最も強力であった。HAGPCをラットの側脳室内に投与しても血圧には全く影響を与えず、HAGPCの降圧作用に中枢神経系は直接関与していないという成績が得られた。HAGPCを正常犬に投与すると心拍出量末梢血管抵抗共に減少がみられた。また動脈内投与により著明な末梢血流増加作用がみられた。薬理的にはHAGPCはノルエピネフリンの昇圧作用を有意に抑制したが、アンジオテンジンIIの昇圧作用に対しては影響を与えなかった。

1K1Cでは血中レニンが正常もしくはそれ以下であるにもかかわらずクリップを解除(アンクリップ)すると血圧は速やかに正常化され、そのさい心拍出量の低下と末梢血管抵抗減弱が報告されている。本研究の成績ではHAGPCは強力な降圧作用があり、循環動態的に心拍出量低下と末梢血管抵抗減弱作用を合わせもっている。そこで1K1Cのクリップ解除時の降圧にHAGPCの関与があるかどうかを調べる目的で1) 2-Bromoethylamine (BEA)によるchemical papillectomy後の1K1Cのアンクリップ、2) 脂質代謝阻害剤 (Centrophenoxine, Fenfluramine, Quinacrine, Chlorpromazine) 投与後の1K1Cのアンクリップ、3) HAGPCの特異的阻害剤であるCV-3988 (N-(n-Octadecylcarbamoyloxy)-2-methoxypropyl-2-thiazolioethylphosphate) 投与による1K1Cのアンクリップを調べた。BEAは1K1Cのアンクリップ1週間前に $50 \text{ mg}/0.4 \text{ ml}$ 生食を静注した。脂質代謝阻害剤はアンクリップ前1週間経口投与した。投与量はCentrophenoxine および Fenfluramine は 25 mg/kg/日 、Quinacrine は 70 mg/kg/日 、Chlorpromazine は 2 mg/kg/日 であった。CV-3988 は 4 mg/ml 生食の溶液を1K1Cのアンクリップ10分前から 1 mg/kg/分 の速度で持続注入した。この結果1) 3) までのいずれの場合にもアンクリップ後の初期降圧は有意に抑制された。これらの事実はHAGPCが1K1Cのアンクリップなどある種の条件下で血圧調節あるいは高血圧発症に一部関与することを推察させる。またHAGPCは血漿成分により不活性化を受け、一次反応的に2位の脱アセチル化により降圧作用が消失した。

(総括)

1. ラットにおいてHAGPCの降圧作用は強く、プロスタサイクリンと同等以上であった。
2. HAGPCの降圧作用は心拍出量低下作用および末梢血管抵抗減弱作用を伴った。
3. HAGPCの降圧作用に中枢神経系の関与は認められなかった。
4. HAGPCはノルエピネフリンの昇圧作用を抑制したがアンジオテンジンIIの作用には影響を与えなかった。
5. 一腎性Goldblatt型高血圧ラットのクリップ解除後の血圧低下にHAGPCの関与が認められた。
6. HAGPCは血中の脱アセチル酵素に不活性化された。

論文の審査結果の要旨

本論文はこれまで不明であった生体内リン脂質1-O-ヘキサデシル-2-O-アセチル-sn-グリセロ-3-ホスホリルコリン (HAGPC) の降圧機作を実験動物を用いて明らかにし、またHAGPCの血圧調節における役割を1腎性Goldblatt型高血圧ラットのクリップ解除系において証明し、本物質の病態生理的意義に関して初めて明らかにしたものである。