The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| 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) | 真枚, 文紀 |
| Citation | 大阪大学, 1983, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/33681 |
| 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。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

【50】

| | |
|---|---|
| 氏名・（本籍） | 真枚文紀（ますぎふみのり） |
| 学位の種類 | 医学博士 |
| 学位記番号 | 第 6156 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－*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** |
| 論文審査委員 | （主査）教授 熊原 雄一<br>（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ディン（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レー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0.1M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（1K 1C）を用いた。

HAGPCはラットにおいて約0.1n 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 5n 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。薬理学的には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。

1K 1C 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1K 1C 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1K 1C のアンクリップ，2） 脂質代謝阻害剤（Centrophenoxine，Fenfluramine，Quinacrine，Chlorpromazine） 投与後の1K 1C 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－2thiazolioethylphosphate）投与による1K 1C の アンクリップ を調べた。BEAは1K 1C のアンクリップ1週間前に 50 mg／0.4 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1K 1C 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1K 1C 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なった。
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シン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より不活性化された。

## 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。