

Title	腎髄質極性降圧脂質の降圧機作と高血圧の病因病態における意義に関する研究
Author(s)	佐伯, 集一
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33972">https://hdl.handle.net/11094/33972</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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)	佐 伯 集 一
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 6391 号
学位授与の日付	昭和 59 年 3 月 24 日
学位授与の要件	医学研究科 内科系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	腎髄質極性降圧脂質の降圧機作と高血圧の病因病態における意義に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 熊原 雄一 (副査) 教授 坂本 幸哉 教授 垂井清一郎

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### (目 的)

腎髄質極性降圧脂質 (Antihypertensive polar renomedullary lipid, APRL) は腎髄質から抽出され、その主成分の構造は、1-0-hexadecyl-2-0-acetyl-sn-glycerol-3-phosphocholine (HAGPC) である。APRL は特に腎髄質間質細胞に多く含まれており、腎静脈血中にも、その存在が確認されている。また、腎髄質間質細胞の脂肪顆粒が生食水負荷が増加したり、一腎性 Goldblatt 型ラットのクリップ解除時に減少するなど、高血圧の病因、病態に関与している可能性がある。本研究では、HAGPC の降圧作用の検討を行い、HAGPC の拮抗物質である CV-3988 を用いて、モデル高血圧動物における HAGPC の病因、病態への関与を検討した。

#### (方 法)

1) 各種モデル高血圧 (一腎性および二腎性 Goldblatt 型, DOCA-食塩高血圧, 副腎再生高血圧, 自然発症高血圧 (SHR)) ラットおよび正常血圧 Wistar ラットに HAGPC を低用量から高用量まで投与し、降圧作用を検討した。

2) HAGPC の降圧機作の検討

イヌにおいて HAGPC (50nmol/kg) 静脈投与前後における血圧, 心拍出量, 心拍数の変化を検討した。同時に各種血中ホルモン, 血清電解質, 末梢血液の変化を検討した。HAGPC の血管床への直接作用を検討する為 HAGPC を大腿動脈に動注, 肘静脈より静注した際の大腿動脈血流の変化と比較した。さらに, HAGPC の心臓への直接作用を検討する為 Langendorff 実験装置を用いてモルモット摘出心で左心室内圧, 冠血流量, 心拍数の変化を検討した。

- 3) Wistar ラットにおいて CV-3988 の HAGPC 拮抗作用とその特異性を各種降圧物質との相互作用について検討した。
- 4) CV-3988 を各種モデル高血圧ラットに 1 時間持続注入し (1 mg/kg/min), 血圧の変化を観察した。
- 5) CV-3988 持続注入下に一腎性および二腎性 Goldblatt 型ラットのクリップ解除を行い, 血圧降下に対する影響を無麻酔下にて検討した。

(結 果)

- 1) HAGPC 0.02~50 nmol/kg においては用量依存性に降圧作用を示し, 各種モデル高血圧ラットでほぼ同等の降圧を示した。正常血圧 Wistar ラットのみ降圧度は有意に小であった。全モデルを通じ, 投与前血圧値と降圧度との間には有意な正相関を認めた。
- 2) イヌにおいて HAGPC (50 nmol/kg) 静脈投与後血圧は低下し, 同時に心拍出量は減少, 全末梢血管抵抗は一過性に減少後増加, 心拍数は一過性に増加後減少した。大腿動脈に HAGPC を動注した時の大腿動脈血流は用量依存性に増加したが, 静注時には減少した。イヌに HAGPC (50 nmol/kg) 静脈投与後の血中ホルモンの変化は, 血中 norepinephrine, epinephrine, thromboxaneB<sub>2</sub>, 6-keto-PGF<sub>1</sub>α, aldosterone, cortisol は増加, renin と prekallikrein, bradykinin は変化がなかった。血清電解質には有意な変化なく, 血小板と白血球は減少, 赤血球と hematocrit は増加傾向が見られた。
- 3) CV-3988 (1 mg/kg/min の持続注入にて HAGPC の用量作用曲線は右方に平行移動し HAGPC の降圧作用は約 3% に抑制されたが, bradykinin, PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, histamine, acetylcholine の降圧作用には影響を及ぼさなかった。また, norepinephrine の昇圧作用にも影響を及ぼさなかった。
- 4) CV-3988 (1 mg/kg/min) の持続注入により, 一腎性および二腎性 Goldblatt 型ラット DOCA-食塩, 副腎再性高血圧ラットおよび正常血圧 Wistar ラットの血圧は, 有意な変動を示さなかった。SHR においては上昇傾向を認めた。
- 5) 一腎性および二腎性 Goldblatt 型ラットにおいて CV-3988 持続注入下にクリップ解除を行った群は生食水持続注入下にクリップ解除を行った群に比し血圧の低下が有意に抑制された。

(総 括)

- 1) HAGPC は一腎性および二腎性 Goldblatt 型ラット, DOCA-食塩ラット, 副腎再生高血圧ラット, SHR のモデル高血圧ラットにてほぼ同等の降圧作用を示す。
- 2) HAGPC 静注時には血圧の低下とともに, 心拍出量低下がおこる。また, 同時に血中 norepinephrine, epinephrine, thromboxane A<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, aldosterone, cortisol の増加を伴い, これらのホルモンの変化が, 循環動態を修飾している。HAGPC の降圧作用には, 心臓抑制作用と一部末梢血管拡張が関与している。
- 3) HAGPC は一腎性および二腎性 Goldblatt 型ラットのクリップ解除時の降圧に一部関与している。
- 4) SHR においては, 内因性 HAGPC が血圧調節に一部関与している可能性が示唆された。

## 論文の審査結果の要旨

腎の降圧系物質の一種である腎髄質極性降圧脂質（APAL）の降圧メカニズムを詳細に検討すると同時に、内因性 APRL が SHR や一腎性および二腎性 Goldblatt 型ラットなどのモデル高血圧ラットの病態と深く関わっている事を明らかにした点で特に有意義である。