

Title	Angiotensin converting enzyme阻害薬の炎症性浮腫 増強機構
Author(s)	須田, 浩
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34806
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

【3】

氏名・（本籍）	す 須	だ 田	ひろし 浩
学位の種類	薬	学	博 士
学位記番号	第	6 5 0 4	号
学位授与の日付	昭 和 59 年 4 月 26 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	Angiotensin converting enzyme阻害薬の炎症性浮腫増強機構		
論文審査委員	(主査) 教 授 岩田平太郎		
	(副査) 教 授 近藤 雅臣 教 授 鎌田 皎 教 授 三浦 喜温		

論 文 内 容 の 要 旨

昇圧物質アンジオテンシンⅡの生成酵素であるangiotensin converting enzyme (ACE)を阻害する薬物は有用な降圧薬になり得るとして注目されており、また、ACEがブラジキニンの不活化酵素・キニネースⅡと同一酵素であることから、ACE阻害薬の降圧機序にはキニン系の関与も示唆されている。ブラジキニンはまた血管透過性亢進作用、発痛作用等を有することから炎症の病態生理にも深く関わっていると考えられており、ACE阻害薬によってブラジキニンの分解が阻害された場合、炎症反応が如何なる修飾を受けるかは興味ある問題である。著者はこの様な観点から実験を行い、(4R)〔(2S)-3-mercapto-2-methylpropanoyl〕-4-thiazolidinecarboxylic acid (META), Captopril等のACE阻害作用を有する薬物がラットのカラゲニン足浮腫を著明に増強することを見出した。そこで、この浮腫増強機構を検討すると共に、浮腫増強作用におけるキニン-カリクレイン-キニノーゲン系の意義の一端を知ることを目的として本研究を行った。

ACE阻害薬はカラゲニン浮腫のみならず硫酸セルロース浮腫、カオリン浮腫、ブラジキニン浮腫等のキニンが関与するとされる炎症モデルに対して増強作用を示したが、デキストラン浮腫を始めとするキニンの関与がないとされる浮腫に対しては全く影響を与えず、またACE阻害薬自体には炎症惹起作用はなかった。ACE阻害活性を有する数種の化合物のカラゲニン浮腫増強作用の強さは、in vitroでのラット血清キニネースⅡ阻害作用の強さ、あるいはin vivoでのACE阻害作用の指標であるアンジオテンシンⅠ昇圧抑制作用の強さと相関した。一方、キニネースⅠはACE阻害薬により殆ど影響を受けなかった。以上よりACE阻害薬の浮腫増強作用は、キニン遊離刺激の存在下、そのキニネースⅡ (=ACE) 阻害作用に基づくキニンの増強により発現することが示唆された。

ACE阻害薬はカラゲニン浮腫に対し、起炎前投与のみでなく、起炎後のいずれの時期に投与を行っても浮腫増強作用を示したことから、カラゲニン起炎部位での全期に渡るキニンの遊離が確認された。これらの浮腫増強における血漿中のキニン前駆体(=血漿キノーゲン)の意義を検討するため、起炎前にACE阻害薬を投与し発現する増強作用(=early phaseの増強)と、カラゲニン起炎3時間後に投与し発現する増強作用(=later phaseの増強)のそれぞれに対する血漿キノーゲン涸渇剤の影響を調べた。血漿キノーゲン涸渇剤とされるブロメライン(Brm)の静脈内投与により直ちに血漿キノーゲン量は減少、カラゲニン浮腫は抑制され、時間経過と共に両者はパラレルに推移し、24時間後にはいずれも正常状態へと復帰した。血漿キノーゲンの涸渇に対し、ACE阻害薬による浮腫増強は相異った反応を示した。すなわち、later phaseの増強は血漿キノーゲン量の低下に伴って抑制され、その回復と共に浮腫増強作用も回復したが、early phaseの増強作用は血漿キノーゲンの低下に伴う抑制から24時間経過しても回復せず、その回復には血漿キノーゲンとカラゲニン浮腫が正常レベルに戻った後さらに24時間(Brm静注後48時間)を要した。以上より、ACE阻害薬による浮腫増強作用の発現には血漿キノーゲンの存在が必要であり、later phaseの増強作用は血漿キノーゲンレベルを反映することが示唆され、early phaseの浮腫増強作用には血漿キノーゲン以外のfactorも関与すると考えられた。

Early phaseの増強に関して組織キノーゲンに着目し、足蹠皮下の組織キノーゲンが涸渇したと考えられる状態(Brm足浮腫惹起24時間後)のもとで再度カラゲニン浮腫を惹起したところ、ACE阻害薬によるearly phaseの浮腫増強作用が抑制されたのを始め、Brm静注24時間後におけると同様の現象が認められた。これらの結果から、early phaseの増強に組織キノーゲンが関与する可能性が考えられた。浮腫増強における組織キノーゲンの意義をさらに明確にする為、外部からキノーゲンを補充した場合の反応を次に検討した。

ラット血漿から部分精製したキノーゲン 100 μ g(生理的と考え得るブラジキニン量 4.4×10^{-8} g がトリプシン処理により遊離する用量)をカラゲニン起炎2時間前に起炎部位に投与しておくことにより、Brm静注24時間後およびBrm足浮腫惹起24時間後におけるカラゲニン浮腫はいずれもearly phase増強の抑制が消え、本来の増強作用が発現した。血漿キノーゲンが涸渇した状態では、部分精製キノーゲンによる浮腫増強作用の回復は認められなかった。以上より、ACE阻害薬のカラゲニン浮腫増強作用には血漿中のキノーゲンのみでなく、炎症局所の組織キノーゲンが関与することが示唆された。

論文の審査結果の要旨

本論文は、高血圧症治療薬であるangiotensin converting enzyme 阻害薬がカラゲニン浮腫をはじめとするkinin関与の急性炎症浮腫を増強することを見出し、その機序を明らかにしたもので薬学博士の称号を授与するにふさわしいものである。