

Title	高血圧自然発症ラットの高血圧発症機構における腎トロンボキサンA2の役割
Author(s)	柴生田, 由美子
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35854">https://hdl.handle.net/11094/35854</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

## 【5】

氏名・(本籍)	柴 生 田 由 美 子
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 7 5 1 2 号
学位授与の日付	昭 和 6 2 年 1 月 9 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	高血圧自然発症ラットの 高血圧発症機構における腎トロンボキサン A <sub>2</sub> の役割
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 三浦 喜温    教 授 佐々木喜男

## 論 文 内 容 の 要 旨

1975年から1980年にかけて、いわゆる“アラキドン酸カスケード”のトロンボキサンA<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)、プロスタサイクリン(PGI<sub>2</sub>)およびロイコトリエンの生成経路があいついで発見された。TXA<sub>2</sub>は強力な血小板凝集作用および血管収縮作用を有し、一方、PGI<sub>2</sub>はTXA<sub>2</sub>とは逆の作用を持つ。高血圧自然発症ラット(SHR)はヒトの本態性高血圧症に多くの類似点を持つ高血圧モデル動物として広く活用されており、腎の電解質(Na<sup>+</sup>)、水代謝の異常が高血圧の発症に関与していることが知られている。しかし、SHR腎において、TXA<sub>2</sub>およびPGI<sub>2</sub>が生成されるか否か、又、SHRにおける高血圧発症および維持機構とTXA<sub>2</sub>およびPGI<sub>2</sub>の腎における生理的役割とがどのように関連するかについては十分研究されていないので、本研究においてはこの点について検討した。

6、12および18週令SHRおよび正常血圧ラット(WKY)の単離灌流腎においてアンジオテンシンII(AII)注入時のウサギ大動脈片収縮物質(RCS)および犬冠動脈片弛緩物質(DRS)の遊離能を検討した。RCSの遊離は6週令SHR腎において顕著であり、12および18週令SHR腎でもわずかに見られたが、WKY腎においてはほとんど検出されなかった。RCSはウサギ大動脈片に対する収縮活性を指標とした半減期が約40秒であること、および、ラジオイムノアッセイで安定代謝物TXB<sub>2</sub>が検出されたことから、TXA<sub>2</sub>とみなされた。一方、DRSの遊離は12および18週令SHR腎において顕著であった。DRSの冠動脈弛緩活性を指標とした半減期は約5分であり、PGI<sub>2</sub>のそれと一致し、また、ウサギ血小板のアラキドン酸(AA)による凝集を抑制し、その半減期が10分以内であること、およびラジオイムノアッセイで安定代謝物の6-keto-PGF<sub>1α</sub>が検出されたことから、DRSはPGI<sub>2</sub>とみなされた。6週令SHR腎においてAIIおよびノルエピネフリン(NE)による腎血管収縮作

用（灌流圧上昇反応）はWKY腎におけるそれよりも大であり、TXA<sub>2</sub>合成阻害剤（L-8027）によって一部抑制されることから、AIIおよびNEによって生成されるTXA<sub>2</sub>の収縮作用が一部関与しているとみられる。AAによる灌流圧上昇反応性も6週令SHR腎において大であり、L-8027によって大部分抑制されることから、AAの場合は大部分が生成されたTXA<sub>2</sub>による収縮であろうと考えられる。

実際に、PGH<sub>2</sub>（2～6 ng）とindomethacin treated horse platelet microsome（IPM, 69 μg）を0℃で2分間反応させて酵素的に生成したTXA<sub>2</sub>を腎動脈内に注入すると、系統差あるいは週令差なく、強力な腎血管収縮作用がみられた。したがって6週令SHR腎でWKY腎に比較して、AII、NEおよびAAに対する灌流圧上昇反応性が大であるのはTXA<sub>2</sub>に対する反応性の相違によるものではなく、TXA<sub>2</sub>生成の亢進によるものと考えられる。

上述のような高血圧発症期におけるTXA<sub>2</sub>合成亢進はDOCA/salt高血圧ラット腎および2腎、1-クリップ型高血圧ラット腎では見られず、SHRに特異的な現象と思われる。高血圧確立期においては、いずれのラット腎もPGI<sub>2</sub>およびPGE<sub>2</sub>合成亢進を示した。

TXA<sub>2</sub>拮抗薬でTXA<sub>2</sub>合成酵素阻害作用も有すPTA<sub>2</sub>は、麻酔下の6週令SHRにおいて、パラアミノ馬尿酸クリアランス（腎血漿流量の指標）およびイヌリンクリアランス（糸球体濾過量の指標）の増加を伴う水およびNa利尿を生じた。この場合、尿中TXB<sub>2</sub>の減少率およびPGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub>比の上昇率と、Na排泄量の増加率との間には正の相関関係がみられ、腎TXA<sub>2</sub>合成亢進による、TXA<sub>2</sub>とPGI<sub>2</sub>の不均衡が腎血行動態（血流の変化）を介して、水およびNa貯留に一部関与していると推定される。

SHRの尿中TXA<sub>2</sub>排泄量は、高血圧発症以前においてすでに高く、尿中ナトリウムおよび水排泄能の低下も高血圧発症以前ですで見られた。また、高塩食飼育により、SHRの高血圧発症および進展が加速されるが、この場合、尿中TXA<sub>2</sub>排泄量増加および尿中Na排泄低下が増強され、腎TXA<sub>2</sub>、尿中Na、水排泄低下および高血圧発症および進展の間の関連性が示唆される。

経口投与可能な作用持続の長いTXA<sub>2</sub>合成酵素阻害剤、CV-4151を高血圧発症以前からSHRに連続投与すると、尿量および尿中Na排泄量が増加し、高血圧発症が約1週間遅延した。高血圧確立期のSHRおよびWKYにおいては、CV-4151を連続投与しても尿量、尿中Na排泄量および血圧には変化がみられなかった。高血圧発症以前のSHRにおいては腎皮質ミクロゾーム分画のTXA<sub>2</sub>合成酵素活性はWKYのそれよりも高く、CV-4151投与によって抑制された。

結論として、SHRにおいては高血圧発症以前から高血圧発症期にかけて、腎TXA<sub>2</sub>合成亢進による血管弛緩性のPGI<sub>2</sub>と血管収縮性のTXA<sub>2</sub>の不均衡があり、このことが腎血管収縮を生じ、腎血流および糸球体濾過量の低下を引き起こし、水およびNaの保持を生じ、高血圧発症の一因となっているものと考えられる。最近、境界領域本態性高血圧患者においては、尿中TXA<sub>2</sub>が多く、TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>比も高く、腎TXA<sub>2</sub>合成の亢進が腎機能変化を介して高血圧発症と関連しているのではないかという報告がみられるが、本態性高血圧症モデル動物であるSHRを用いた本研究の結果とよく平行している。

## 論文の審査結果の要旨

本論文では、本態性高血圧症のモデル動物である高血圧自然発症ラットの高血圧発症期に腎中トロンボキサンA<sub>2</sub>合成亢進がみられ、このことが腎血行動態をひきおこし、これを介して水およびナトリウムの貯留がおこる可能性を示したもので、薬学博士の称号を授与するにふさわしいものである。