The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Kallikrein-kinin 系の冠攣縮モデルに対する作用の検討
Author(s)	大出, 博功
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36950
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	大出博功（おおで ひろのり）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 8950 号
学位授与の日付	平成2年2月2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	Kallikrein-kinin系の冠攣縮モデルに対する作用の検討
論文公表	大阪大学医学会雑誌 第42巻第2号1～11頁 1990年
論文審査委員	(主査) 教授 荻原 俊男 (副査) 教授 井上 通敏 教授 祖父江憲治

論文内容の要旨

（目　的）

冠動脈攣縮は冠状動脈自体に何らかの変化が有り，そこに刺激が加わって発現すると考えられているが，本質的な発生機序が何であるかについては，脳動脈攣縮や末梢動脈攣縮におけると同様に明確にはされていない。

Kallikrein-kinin系は，生体の降圧系として循環の維持に関与しており，特に血中のkininogenからkallikreinにより酵素的に遊離されるbradykininは，強力な血管拡張作用を有していることが知られると同時に，狭心症発作時の発痛信号にも関与していることも知られている。Kallikrein-kinin系は冠動脈の攣縮に対しても何らかの作用を有し，生理的あるいは病理的意義を有するものと考えられた。本研究においては，K-conductanceの減少作用を有する3，4－diaminopyridine誘発性の冠動脈攣縮モデルを用いて，bradykininの作用と，その生理的意義について検討を加えた。

（方法及び成績）

摘出したイヌ冠動脈輪状片はin vitroで37℃の通気（95%，O_2と5%，CO_2）されたKrebs-Henseleit緩衝液に懸垂した。冠動脈の実験的な周期性収縮は，6×10^{-4}Mの3，4－diaminopyridine（3，4－DAP）で誘発し，bradykininと関連物質の作用は誘発された攣縮の収縮周期，収縮相の最大張力および弛緩相の張力について観察した。

(1) イヌの冠動脈において3，4－DAPは再現性よく，周期的な攣縮を発現した。

(2) 10^{-8}M以上のbradykininはこの実験的冠攣縮の収縮周期を著明に延長し，10^{-6}M以上では攣縮を完全に抑制した。

(3) Bradykinin の冠攣縮の抑制作用は，収縮の周期を延長させるのに対し，nifedipine や diltiazem などの voltage dependent Ca channel blocker は収縮周期より収縮力を抑制し，明らかに bradykinin との作用の違いがみられた。

(4) Bradykinin の作用は，K-conductance の増強薬として知られる nicorandil の作用と極めてよく類似していた。

(5) Bradykinin の血管に対する作用を詳細に検討する為に，bradykinin アナログを用いて比較検討した。

1）B_1-receptor の agonist である des-Arg^9-bradykinin（10^{-6}M）は bradykinin の作用を示さなかった。

2）B_1-receptor の特異的な antagonist である des-Arg^9-（Leu^8）-bradykinin（10^{-6}M）は bradykinin の作用を阻害しなかった。

このことから bradykinin の作用は B_1-receptor を介していないことが明らかとなった。

(6) Bradykinin の血管作用（特に弛緩作用）に関しては，血管内皮を介し，プロスタサイクリンおよび血管内皮細胞弛緩因子（ＥＤＲＦ）を介して作用すると報告されている。ＥＤＲＦの阻害薬である hydroquinone を添加したが，bradykinin の作用は変化せず，ＥＤＲＦを介していないことが明らかとなった。又，プロスタグランディンの阻害薬である indomethancin の処置においても変化せず，ＰＧ系を介していないことが明らかとなった。

(7) Bradykinin の血管弛緩反応は環状ヌクレオチド類を介していることが知られているので，血管中の c-GMP，c-AMP の関与について検討した。Bradykinin（10^{-6}M）の添加により，血管中の c-GMP および c-AMP は有意に増加し，10^{-6}M の hydroquinone 又は indomethacin の前処理により，c-AMP，c-GMP ともに減少したが，周期性の収縮には影響せず，これら環状ヌクレオチドの関与も否定された。

（総　括）

Bradykinin の３，４－ＤＡＰの周期性収縮に対する抑制作用は，bradykinin の血管弛緩作用及びその作用機序とは異なることが明らかとなり，おそらく nicorandil と同様 voltage dependent Ca channel の前段階の変化である K-condutance の低下を阻害することによるものであることが示唆された。またその作用は nicorandil よりも約100～1,000倍強く，生体内での冠動脈の攣縮の予防などの生理的な役割を演じているものと推察された。

論文の審査結果の要旨

Kallikrein は kininogen に作用して，生理活性ペプタイドである kallidin や bradykinin を遊離する。この kinin は冠動脈の拡張，降圧作用，局所での循環保持，狭心発作時の狭心痛，炎症過程などにおいて生理的な役割を演じていることが知られている。

本研究は，in vitro での３，４－diaminopyridine 誘発性の冠動脈攣縮モデルを用いて，生理活性ペプチドである bradykinin の作用と，その作用機序について検討を加えたものである。その結果，bradykinin が冠動脈攣縮を抑制し，その抑制作用は，voltage dependent Ca channel bloker とは異なり，K-conductance の低下を阻害する nicorandil と類似し，しかもその作用は，nicorandil よりも約100～1,000倍強いことを見い出した。またその作用は，B_2-receptor を介していること，さらに PGI_2 系およびＥＤＲＦを介して作用せず，bradykinin による血管内皮細胞を介する血管弛緩作用そのものとは異なることを明らかにした。この成績は，冠動脈攣縮における kallikrein-kinin 系の生理的意義を解明する上できわめて重要であり，本研究は学位を授与するに価するものと考える。