Osaka University Knowledge Archive

Title	レニン ・ アンジオテンシン系抑制薬による血管壁レニン ・ アンジオテンシン系に関する研究
Author(s)	齊藤, 裕之
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37689
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【23】

氏　　名	齊（さい）　藤（とう）　裕（ひろ）　之（し）
博士の専攻分野の名称	博　　士（医　　学）
学位記番号	第　　9915　　号
学位授与年月日	平成 3 年 10 月 14 日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	**レニン・アンジオテンシン系抑制薬による血管壁レニン・アンジオテンシン系に関する研究**
論文審査委員	（主査） 教　授　荻原　俊男 （副査） 教　授　和田　　博　　教　授　宮井　　潔

論文内容の要旨

〔目　的〕

血管壁には血中レニン・アンジオテンシン（R-A）系とは独自に内因性R-A系が存在しているが，その調節機構や病態生理学的意義は明らかではない。

一方，近年多数のアンジオテンシン変換酵素阻害薬（CEI）およびレニン阻害薬が開発されているが，その降圧機序に関しては降圧度が必ずしも投与前血漿レニン活性および投与後血中アンジオテンシンII（AII）の低下度と相関しないことより，血中R－A系以外の因子の関与が想定されている。本研究においては各種CEI及びレニン阻害薬を用いてラット摘出腸管膜灌流標本において血管壁レニン活性（vascular renin activity: VRA）および血管壁より遊離されるAIIの変化を観察することにより血管壁R-A系の生理学的意義について検討することを目的とした。

〔方　法〕

雄性Sprague-Dawleyラット（250－300 g）の腸管膜血管床を摘出し，血液を十分に洗浄除去した後にKrebs-Ringer液にて一定流量（4 ml / min）で灌流した。灌流液中に遊離のAIIをSep-Pak C 18カートリッジで濃縮後，抗AII特異抗体を用いたRIA法にて測定した。更に灌流後の摘出組織をホモジナイズし，ラットレニン抗体にて抑制されるレニン活性（VRA）をRIA法にて測定した。

① 急性効果：各種CEI〔カプトプリル，エナラプリル，ラミプリル，シラザプリル，テモカプリル〕（各5×10^{-6}M）およびレニン阻害薬〔N-acetyl pepstatin〕（5×10^{-8}M～5×10^{-6}M）を灌流液中に1時間持続投与し，VRA，遊離AIIに対する影響を基礎値およびイソプロテレノール(ISOP)

（10^{-6}M）同時投与時において測定，対照群と比較検討した。

② 慢性効果：カプトプリル，エナラプリル，ラミプリル，シラザプリル，テモカプリル（各10mg／kg／日）をラットに1～2週間経口投与し，①と同様に摘出腸管腹灌流によりイソプロテレノール刺激前後のAⅡ遊離量，VRAの測定を行った。さらにカプトプリルを用いた本剤を2週間経口投与期間中，PRA，VRAの経時的変化を観察した。

〔結　果〕

① 急性効果：遊離AⅡの基礎値および対照群でのVRAはそれぞれ58±6 pg/30分，68 pg±5 Al/mg・prot/hrであった。灌流液中へのCEIの投与（5×10^{-6}）により遊離AⅡは低下傾向を示したのみであったが，β刺激時（ISOP 10^{-6}M投与）の遊離AⅡの増加（135±30%）は，カプトプリル，エナラプリル，ラミプリル，シラザプリル，テモカプリル，各々の同時投与によりそれぞれ71±21%，51±40%，7±21%，69±24%，44±29%に有意に抑制された（P＜0.05）。またVRAはCEI投与により増加傾向を認めた。灌流液中へのN-acetyl-pepstatin 5×10^{-8}M, 5×10^{-7}M，5×10^{-6}Mの投与により，遊離AⅡは基礎値に比しそれぞれ69±6%，68±9%，56±9%へと有意に抑制され，またVRAもそれぞれ66.3±8.9，48.6±3.9，25.9±4.2 pg Al/mg・prot/hrへ用量依存性に有意に抑制された。またN-acetyl-pepstatin（5×10^{-6}M）はβ刺激時の避離AⅡの増加も著明に抑制した。

② 慢性効果：カプトプリルの2週間および他のCEIの1週間経口投与例において遊離AⅡは基礎値およびβ刺激時ともに有意に抑制された。VRA，血中レニン活性（PRA）はともに有意に増加したが，特にカプトプリル投与例での経時的検討では，PRAの早期上昇に対し，VRAの上昇は遅延しており血管壁RA系は独自性を持っていることが示唆された。

〔総　括〕

① 変換酵素阻害薬およびレニン阻害薬は血中R-A系のみならず，血管壁R-A系をも抑制する。

② 各種変換酵素阻害薬の灌流液中への急性直接投与あるいは慢性経口投与によりβ刺激時の遊離AⅡの低下がみられ，同時に血管壁レニン活性が増加したことより血管壁においてもAⅡのレニンに対するnegative feed back 機構が存在することが明らかになった。

③ CEIの急性・慢性効果の比較検討からCEIによる血管壁R-A系の抑制は慢性投与時により顕著になることが示された。

④ 各薬剤間で遊離AⅡ，レニン活性の変動に差があることからこれら薬剤の血管壁R-A系に対する作用に差があると考えられた。

⑤ 以上より血管壁には血中R-Aとは異なる血管壁R-A系が存在し，β刺激系と関係しつつ血管壁の緊張，高血圧の維持に関与している可能性が示唆され，本系はCEIおよびレニン阻害薬の降圧機序にも一部関与しうるものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

血管壁レニン・アンジオテンシン系の生理学的意義については不明な点が多い。本研究はラット腸間膜灌流標本を用い，血管から遊離するアンジオテンシンⅡをSep-Pac C18カートリッジに吸着させる方法の開発により，血管壁レニン・アンジオテンシン系の活性を測定可能とした。本灌流系に各種レニン・アンジオテンシン系抑制薬を作用させることにより，これらの薬剤が血管壁レニン・アンジオテンシン系を抑制すること，また血管壁にも血中レニン・アンジオテンシン系と同様アンジオテンシンⅡによるネガティブフィードバック機構が存在することを証明した。さらに血管壁レニン・アンジオテンシン系がβ刺激系と関係しつつ，血管壁の緊張を調節している可能性も示唆した。以上，本研究は血管壁レニン・アンジオテンシン系を詳細に検討し，本系の生理的役割を理解する上において大きな意義を有している。またレニン・アンジオテンシン系抑制薬の降圧機序を解明するうえでも重要な研究と言える。よって学位の授与に値することを認める。