Osaka University Knowledge Archive

Title	Beta-human atrial natriuretic peptide （β－hANP） の生理活性に関する研究
Author(s)	林, 友二郎
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37841
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

【87】

氏　　名	林（はやし）　友二郎（ゆうじろう）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学位記番号	第　10085　号
学位授与年月日	平成4年3月16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	**Beta-human atrial natriuretic peptide（β－hANP）の生理活性に関する研究**
論文審査委員	（主査）教授　和田　博 （副査）教授　矢内原千鶴子　教授　三木　直正

論文内容の要旨

（目　的）

β－hANPはヒト心房中にα－hANPおよびγ－hANPとともに発見された内在性心房性ナトリウム利尿ペプチド（atrial natriuretic peptide:ANP）で，α－hANPの逆並行二量体である。β－hANPが主要な血中ANPである健常人あるいは腎臓病患者が確認されたこと，鬱血性心不全患者の心房中のβ－hANP含量が重症度に伴い増加し，血中にも存在が確認されたこと，さらに，β－hANPはラット培養血管平滑筋細胞（VSMC）のANP受容体に結合することから，β－hANPの活性型ANPとしての生理的意義が示唆された。現在，β－hANPはヒト血漿ならびにVSMCによりα－hANPに変換されたことから，α－hANPに変換され活性を発現すると理解されている。β－hANPは標的組織に直接働いて作用を発現する可能性が強く示唆されたことから，β－hANPの作用プロフィールをα－hANPと比較検討するとともに，β－hANPからα－hANPへの変換を阻害した条件下にβ－hANPの作用を調べた。

（方法ならびに成績）

1．β－hANPとα－hANPの作用プロフィールの比較

β－hANPのラットにおける利尿および降圧作用の発現はα－hANPと同様に迅速で，その活性はα－hANPの約1／4の強さであった。β－hANPのラット血管弛緩作用もα－hANPと同様速やかに発現し，α－hANPの約1／3の活性を示した。また，ラットVSMCのANP受容体活性に対するβ－hANPの親和性は，α－hANPの約1／4であった。利尿／降圧作用および血管弛緩活性におけるβ－hANPのα－hANPに対する強さは，VSMCのANP受容体活性における相対強度と良

く一致し，β－hANP 自身の活性発現の可能性が示唆された。

2．β－hANPの α－hANP への変換阻害

N-ethylmaleimide（NEM）処理 BSA（NEM－BSA）あるいは NEM 自体を系に添加し，SH 基を持つ物質による β－hANP の開裂を抑制して，β－hANP から α－hANP への変換を阻害した。VSMC による［^{125}I］β－hANP から［^{125}I］β－hANP への変換は，メディウム中への0.1％ NEM－BSA の添加によりほぼ完全に抑制され，約90％の［^{125}I］β－hANPが未変化体として残存した。また，［^{125}I］β－hANPをラット胸部大動脈片と37℃，30分間インキュベートしたところ，添加した［^{125}I］β－hANP の約15％に相当する［^{125}I］β－hANP が生成したが，NEM の添加により抑制され，10 μM 添加時の生成率は0.4％で，約96％の［^{125}I］β－hANP が変換されずに残存した。

3．β－hANPの直接作用

β－hANPからα－hANP への変換がほぼ完全に阻害された条件下に β－hANP の作用を調べたところ，VSMC 内の cGMP 産生促進活性は α－hANP の約１／２であり，NEM－BSA 非添加時の活性の約12倍に上昇し，VSMC における cGMP 産生の促進は β－hANPによることが強く示唆された。また，NEM 10 μM 存在下に β－hANP 200 nM を血管に作用させたところ，血管は速やかに弛緩し最大反応（100％弛緩）を発現した。この時，反応終了時の系内には191.3 nM の β－hAN Pが存在し，生成した α－hANP はわずか1.6 nM にすぎなかった。生成した α－hANP 1.6 nM は，ラット大動脈を最大弛緩させるには全く不十分な濃度であること，さらに，大動脈のノルエピネフリン収縮に NEM 10 μM の添加は殆ど影響を与えなかったことから，ここに観察された最大弛緩反応は未変　化の β－hANPによるものと結論された。

（総　　括）

以上の成績より，β－hANP は α－hANP に変換されることなく活性を発現することが明らかであり，β－hANP を循環 ANP として持つ健常人，腎臓病患者および鬱血性心不全患者にあっては，β－hANP が α－hANP を補完する生理的意義を担っていることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

従来，β－hANPは α－hANP に変換されて活性を発現し，それ自体には活性がないと推測されていた。本研究は β－hANP の薬理作用を調べるとともに，β－hANP 自体が活性を持つことを証明する目的で行なわれたものである。

β－hANP の利尿・降圧作用，血管弛緩作用の発現は，α－hANP と同様に速やかであり，α－hANPのおよそ１／４の活性を示した。この強さは血管平滑筋細胞 ANP 受容体結合親和性における相対作用強度によく一致し，β－hANP が直接作用を発現することが示唆された。

そこで，β－hANP が α－hANP に変換されない条件を見出し，β－hANP が α－hANP に変換されることなく血管平滑筋細胞ＡＮＰ受容体に結合すること，血管平滑筋細胞のグアニル酸シクラーゼを

活性化すること，ならびに摘出血管を弛緩させることを証明した。

これらの成績は，β－hANP，即ち，β型ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドの作用解明の上で重要であり，学位論文に値するものである。