

Title	Angiotensin- (1-7): A member of circulating angiotensin peptides. (アンジオテンシン- (1-7): 流血中に存在するアンジオテンシン・ペプタイドの一員)
Author(s)	小原,克彦
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38398
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

[11]-

氏 名 小 原 克 彦

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学位記番号第 10314 号

学位授与年月日 平成 4 年 5 月 12 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 Angiotensin- (1-7): A member of circulating angiotensin peptides.

(アンジオテンシン-(1-7):流血中に存在するアンジオテンシン・

ペプタイドの一員)

論 文 審 査 委 員 教 授 荻原 俊男

(副査) 教授井上通敏 教授宮井 潔

論文内容の要旨

【目的】

本研究においてはこの生理活性を有する Ang -(1-7) の血中存在様式およびその動態を研究するため、血中レベルの測定法を確立し、Ang -(1-7) が種々の生理・薬理学的負荷によりどの様な変動を示すかを検討した。

【方 法】

血漿アンジオテンシンの測定は、HPLC によるアンジオテンシンの各種フラグメントの分離と、特異的抗体を使用した RIA による定量とを組み合わせて行った。pentobarbital にて麻酔した雄性雑種犬を用い、外因性に精製プタ腎レニン(0.01 Goldblatt uint/kg)を投与し、前後において採血を行った。レニン投与は、変換酵素阻害剤であるエナラプリラートi. v.投与後にも繰り返した。同一犬を用いて6日後に両側腎摘出を施行し、その24時間後に同様の実験を繰り返した。血液は、EDTA-NH $_1$ (25μ M)、o-phenanthroline(0.4mM)及び pepstatin A(0.22μ M)の protease 阻害剤存在下に採血を行い、Sep-pak C_{18} カラムにて抽出を行った。HPLE の固定相には C_{18} の充填剤、移動相には0.03% HFBA • acetonitrile 溶液を用い、acetonitrile 24% -40% c30分間の convex の勾配溶出を行った。

カラムからの溶出液は12秒毎に集め、vacuum centrifuge にて乾燥させた後、RIA へ供した。RIA は3種類用い、HPLC流出の4分から9分の分画を Ang (1-7) に対する RIA、9分から16分の分画を Ang (1-7) に対する RIA、9分から16分の分画を Ang (1-7) に対する RIA により測定した。各々の抗体はそれぞれの (1-7) に対する RIA により測定した。各々の抗体はそれぞれの (1-7) に対する RIA により測定した。各々の抗体はそれぞれの (1-7) による分離と組み合わせることにより、一つの検体において同時に10個のアンジオテンシン・ペプチド、すなわち Ang (1-7) Ang (1-7) Ang (1-7) Ang (1-7) を同定・定量し得た。

【成 績】

- 1) 血中 Ang-(1-7) は, 5fmol/ml の濃度で犬動脈血中に存在した。
- 2) 外因性のレニン投与により全てのアンジオテンシン・フラグメントは増加した。
- 3) エナラプリラートは、Ang II を測定感度以下に減少させたが、逆に Ang I および Ang (1-7) を増加させた。
- 4) エナラプリラート投与60分後に行ったレニン投与でも Ang は測定感度以下であったが、Ang (1-7) は Ang I と同様有意の増加を示した。
- 5) 両側腎摘は、24時間後において全てのアンジオテンシン・フラグメントを減少させた。Ang-(1-7) も著明に減少したが血中に存在した。
- 6) 両側腎摘後もレニン投与により全てのアンジオテンシン・フラグメントは増加した。
- 7) 両側腎摘後には、エナラプリラートを投与しても Ang (1-7) と Ang I は、変化を示さなかった。
- 8) Ang I, Ang II, Ang (1-7) の (1-7) の
- 1) レニン活性の変化と平行して増減するが、Angと異なり生成に変換酵素を必要としない。
- 2) 変換酵素阻害剤存在下でもAng I と平行して変動することより、Ang I から直接生成され得る。
- 3) 両側腎摘後で、血中のレニン活性が測定感度以下の状態でも、Ang-(1-7) の血中での存在が認められたことより、その存在に一部組織由来のレニン・アンジオテンシン系の関与が示唆された。
- 4) 両側腎摘後にもレニン投与により同程度の変化を見たことより、血中 Ang-(1-7) の生成には、腎はレニン分泌以外には、直接的な影響を持たない。

論文審査の結果の要旨

近年,アンジオテンシン Π の不活化代謝産物であると見なされてきたアンジオテンシン-(1-7)が特異的な生理活性を有するアンジオテンシン・ペプタイドであることが判明し,レニン・アンジオテンシン系の最終産物がアンジオテンシン Π である事に対して疑問が投げかけられている。本研究は,アジジオテンシン-(1-7)の血中存在様式を明らかにするために行われたものである。特異性の高い測定法を開発し,HPLC と PIA を組み合わせる事によって10種のアンジオテンシン・ペプタイドを同時に分離・測定し,アンジオテンシン-(1-7)が単なるアンジオテンシンの代謝不活化産物ではなくアンジオテンシン Π からも直接生成され得る事を証明した。

本研究は今後アンジオテンシン- (1-7) の生理的意義を解明する上において大きな意義を有し、学位の授与に値すると認める。