



Title	Augmentation by converting enzyme inhibition of accelerated endothelin release from rat mesenteric arteries following nephrectomy
Author(s)	施, 尚今
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38973">https://hdl.handle.net/11094/38973</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">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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 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	施尚今
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 11792 号
学位授与年月日	平成7年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科内科系専攻
学位論文名	Augmentation by converting enzyme inhibition of accelerated endothelin release from rat mesenteric arteries following nephrectomy (腎臓摘出後のラット腸間膜動脈からのエンドセリン分泌亢進に対する変換酵素阻害薬の増加作用に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 荻原 俊男  (副査) 教授 岡本 光弘 教授 網野 信行

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

エンドセリン(ET)は血管収縮性の血管作動性物質として発見されたが、ETの遺伝子ターゲティングマウスの血圧は対照マウスに比べむしろ高値であることが知られる。しかし、近年開発されたET受容体拮抗薬を用いた実験では血圧降下作用が認められ、ETの高血圧、動脈硬化などにおける病態生理的意義は未だ不明である。高血圧自然発症ラット(SHR)では、両側腎臓摘出後も高血圧が維持することが知られその機序は未だ不明であるが、ヒト腎不全で血中ETが上昇していることより、ETの血圧維持への関与が示唆される。また、我々は既に両側腎臓摘出によりSHRの腸間膜動脈からのアンジオテンシンII(Ang II)遊離が亢進すること、外因性のAng II投与がET産生を亢進させることを認めている。以上より、本実験は1)SHRでの腎臓摘出による血管壁ET産生への影響、2)腎臓摘出による血管壁Ang II遊離増加のET産生に及ぼす影響、3)SHRでのこれらのET産生調節系と正常血圧ウィスター京都ラット(WKY)での反応の相違を検討し、血管壁ETの病態生理的意義を明かにすることを目的とした。

#### 【方法】

12-14週齢の雄性SHRとWKYを用い、エーテル麻酔下に両側の腎臓摘出術またはSham手術48時間後、ペントバルビタール麻酔下に腸間膜動脈を摘出し、Krebs-Ringer液で灌流した。灌流開始後30分より、15分毎に灌流液中に遊出するETをC8ミニカラムで抽出し、ラジオイムノアッセイ(RIA)にて測定した。灌流速度は4.5ml/minで、実験中灌流圧は一定であった。各実験群間の比較には、抽出開始15分から60分の3点での遊離ETの総量を用いた。また、血管壁レニン-アンジオテンシン系によるET分泌への影響を検討する目的で、一部、灌流液にアンジオテンシン変換酵素阻害薬(カプトプリル、 $10^{-7}$ M)、Ang II受容体拮抗薬(CV-11974、 $10^{-6}$ M)を加えた。また、血漿ET濃度の実験には、灌流実験とは別にラットを準備し、断頭採血によって得られた血漿0.8mlをC8ミニカラムで抽出し、ET濃度をRIAにて測定した。統計学的分析には分散分析(ANOVA)とDuncan法による多重比較試験を用いた。

#### 【結果】

- 1) 両側腎臓摘出により血漿ET濃度は、WKY(223%)、SHR(232%)共に有意に上昇した。WKYとSHRの間では、Sham群、腎臓摘出群共にET濃度に差を認めなかった。
- 2) 腎臓摘出後、腸間膜動脈からのET遊離量はWKY(180%)とSHR(189%)共に上昇した。WKYとSHRの

比較では、基礎 ET 遊離量、腎臓摘出後の遊離量共に WKY の方が SHR より高値であった。

3) CV-11974にては腎臓摘出後ラットの腸間膜動脈からの ET 遊離量は WKY, SHR とも変化しなかった。

4) カプトプリルにより、Sham 群 (WKY140%, SHR180%), 腎臓摘出群 (WKY127%, SHR163%) いずれにおいても ET 遊離量は増加した。

#### 【総括】

腎臓摘出により血漿 ET 濃度、腸間膜動脈からの ET 遊離共に増加した。これは、腎不全での血漿 ET 濃度が高値である原因の一部に、血管壁からの ET 産生亢進が関与していることを示唆する。この腎臓摘出ラット腸間膜動脈での ET 産生亢進の機序について、血管壁 Ang II の影響を検討したが、Ang II 受容体拮抗薬により ET 遊離量が変化しなかったことから、ET 遊離に対する内因性 Ang II の影響はないと考えられた。一方、アンジオテンシン変換酵素阻害薬が Sham 群、腎臓摘出群いずれにおいても ET 遊離が亢進した機序としては、アンジオテンシン変換酵素 (ブラジキニンを分解するキナーゼ II と同一酵素) 阻害薬により増強されるブラジキニンの B<sub>1</sub> 受容体を介する作用が示唆される。腎臓摘出による血管壁 ET 産生増加の病態生理的意義として、WKY と SHR で同様の反応が認められたことより、高血圧維持における意義は低いと考えられるが、腎不全状態での局所の血流調節、血管平滑筋細胞の増殖などへの関与の検討が今後必要と考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、ヒト本態性高血圧モデルである高血圧自然発症ラット (SHR) を用い、両側腎臓摘出後に持続する高血圧の成因の一つとして、血管内皮細胞で産生される血管収縮性物質、エンドセリンの意義とその分泌機構を検討したものである。また、ヒト腎不全では血中エンドセリンが上昇していることが知られるが、本研究は、これが血管壁エンドセリンの分泌亢進によるものか、腎クリアランスの低下によるものかを明らかにするにも興味深い。方法としては、単離したラット腸間膜動脈の灌流実験系を用い、遊離するエンドセリンおよびその分泌に対する影響が知られるアンジオテンシン II を測定している。測定には、灌流液を C8 カラムで濃縮し、HPLC にてそれぞれの分画を抽出し、特異的ラジオイムノアッセイをおこなっている。結果は、腎臓摘出により血漿エンドセリン濃度、腸間膜動脈からのエンドセリン遊離共に増加した。これは、腎不全での血漿エンドセリン濃度が高値である原因の一部に、血管壁からのエンドセリン産生亢進が関与していることを示唆する。また、血管壁からのアンジオテンシン II 遊離も亢進したが、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬投与によりエンドセリン遊離量が変化しなかったことから、エンドセリン遊離に対する内因性アンジオテンシン II の影響はないと考えられた。これに反し、アンジオテンシン変換酵素阻害薬がエンドセリン遊離を増加させたことは、エンドセリン遊離の一部がブラジキニンにより調節されていることを示唆する。しかし、腎臓摘出による血管壁エンドセリン産生増加の病態生理的意義については、SHR の対照正常血圧ラットであるウイスター京都ラットでも SHR と同様の反応が認められたことより、腎摘後の高血圧維持における意義は低いと考えられた。

本研究は、腎不全状態では血管壁局所のエンドセリン産生が亢進し、これが血圧調節以外の病態生理的役割を果たしている可能性を示唆するものであり、その分泌調節におけるブラジキニンの関与を明らかにするなど、今後、腎不全でのエンドセリンの病態生理的意義を解明する上において大きな意義を有するものと認める。