

## 琉球大学学術リポジトリ

脳内アミノペプチダーゼAの過剰はアンジオテンシン受容体type1およびブラジキニンB2受容体を介して口渴を惹起せずに血圧を上昇させる


メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学 公開日: 2017-10-16 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 中村, 卓人, Nakamura, Takuto メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/37326">http://hdl.handle.net/20.500.12000/37326</a>

(別紙様式第3号)

## 論 文 要 旨

### 論 文 題 目

Excess of aminopeptidase A in the brain elevates blood pressure via the angiotensin II type 1 and bradykinin B2 receptors without dipsogenic effect (脳内アミノペプチダーゼ A の過剰はアンジオテンシン受容体 type1 およびブラジキニン B2 受容体を介して口渇を惹起せずに血圧を上昇させる)

氏名 中村卓人 印 

背	景	:	ア	ミ	ノ	ペ	プ	チ	ダ	ー	ゼ	A	(A	PA	)	は	ア	ン	ジ
オ	テ	ン	シ	ン	(A	ng	)	II	や	カ	リ	ジ	ン	等	の	N	末	端	の
ア	ミ	ノ	酸	を	切	断	す	る	酵	素	で	あ	る	。	AP	A	活	性	の
変	化	は	内	因	性	の	基	質	や	分	解	産	物	の	代	謝	を	変	化
さ	せ	る	。	脳	内	AP	A	活	性	の	増	加	は	レ	ニ	ン	ー	ア	ン
ジ	オ	テ	ン	シ	ン	系	(R	AS	)	を	活	性	化	し	、	高	血	圧	を
惹	起	す	る	と	報	告	さ	れ	て	い	る	。	脳	内	RA	S	の	亢	進
は	昇	圧	の	み	な	ら	ず	飲	水	行	動	を	惹	起	す	る	が	、	脳
内	の	AP	A	が	飲	水	行	動	に	関	与	す	る	か	の	報	告	は	少
な	い	。	ま	た	、	脳	内	AP	A	の	昇	圧	機	序	は	こ	れ	ま	で
RA	S	と	の	関	わ	り	を	中	心	に	研	究	さ	れ	て	い	た	が	、
AP	A	に	よ	る	カ	リ	ジ	ン	分	解	の	血	圧	へ	の	作	用	の	報
告	は	少	な	い	。	今	回	、	脳	内	AP	A	が	飲	水	行	動	を	惹
起	す	る	か	、	AP	A	が	カ	リ	ジ	ン	を	分	解	す	る	事	で	産
生	さ	れ	る	ブ	ラ	ジ	キ	ニ	ン	が	昇	圧	に	働	い	て	い	る	か
を	検	討	す	る	た	め	、	実	験	を	行	っ	た	。	方	法	:	11	ー
14	週	齢	の	雄	性	WK	Y	ラ	ッ	ト	を	用	い	た	。	全	身	麻	酔
下	に	大	腿	動	脈	に	血	圧	測	定	用	の	カ	テ	ー	テ	ル	お	よ
び	頭	蓋	骨	に	脳	室	内	投	与	用	の	ス	テ	ン	レ	ス	針	を	留
置	し	た	。	2	日	間	の	回	復	期	の	後	に	無	麻	酔	無	拘	束

\*要旨は3枚(1200字以内)にまとめること。

(20×20)

下	に	以	下	の	実	験	を	行	っ	た	。	i)	AP	A	400	ng	ま	た	は
800	ng	を	脳	室	内	投	与	し	、	血	圧	を	記	録	し	、	飲	水	行
動	を	観	察	し	た	。	ま	た	、	An	g	II	、	An	g	III	25	ng	を
脳	室	内	投	与	し	、	飲	水	行	動	の	陽	性	コ	ン	ト	ロ	ー	ル
と	し	た	。	ii)	AP	A	の	昇	圧	機	序	を	調	べ	る	目	的	で	AT
1	受	容	体	拮	抗	薬	テ	ル	ミ	サ	ル	タ	ン	80	μg	、	ア	ミ	ノ
ペ	プ	チ	ダ	ー	ゼ	阻	害	薬	ア	マ	ス	タ	チ	ン	800	nm	ol	、	ブ
ラ	ジ	キ	ニ	ン	B2	受	容	体	拮	抗	薬	HO	E-	140	1	nm	ol	前	投
与	後	に	AP	A	200	ng	ま	た	は	800	ng	を	脳	室	内	へ	投	与	し
、	血	圧	を	記	録	し	た	。	結	果	:	i)	AP	A	の	脳	室	内	投
与	は	用	量	依	存	性	の	昇	圧	を	認	め	た	(	コ	ン	ト	ロ	ー
ル	:	0.3	±	1.3	mm	Hg	、	AP	A	400	ng	:	12.6	±	3.0	mm	Hg	、	AP
A	800	ng	:	19.0	±	3.1	mm	Hg	)	。	An	g	II	、	An	g	III	25	ng
は	脳	室	内	投	与	後	に	AP	A	800	ng	と	同	程	度	の	昇	圧	を
認	め	(	An	g	II	:	17.8	±	4.5	mm	Hg	、	An	g	III	:	16.4	±	3.3
mm	Hg	)	、	持	続	す	る	飲	水	行	動	を	認	め	た	が	、	AP	A
は	飲	水	行	動	を	惹	起	し	な	か	っ	た	(	コ	ン	ト	ロ	ー	ル
:	6	±	6	s	、	AP	A	800	ng	:	4	±	4	s	、	An	g	II	:
256	±	47	s	、	An	g	III	:	214	±	51	s	)	。	ii)	テ	ル	ミ	サ
ル	タ	ン	、	ア	マ	ス	タ	チ	ン	、	HO	E-	140	は	AP	A	800	ng	に

\*要旨は3枚(1200字以内)にまとめること。

(20×20)

よ	る	昇	圧	を	有	意	に	抑	制	し	た	(	コ	ン	ト	ロ	ー	ル	:
22.1	±	2.2	mm	Hg	vs	テ	ル	ミ	サ	ル	タ	ン	:	10.4	±	3.2	mm	Hg	,
コ	ン	ト	ロ	ー	ル	:	26.5	±	1.1	mm	Hg	vs	ア	マ	ス	タ	チ	ン	:
14.4	±	4.2	mm	Hg	,	HO	E-	140	:	16.4	±	2.2	mm	Hg	)	。	ま	た	,
AP	A	200	ng	投	与	に	よ	る	昇	圧	は	テ	ル	ミ	サ	ル	タ	ン	,
HO	E-	140	と	比	べ	て	ア	マ	ス	タ	チ	ン	で	最	も	強	く	抑	制
さ	れ	た	(	コ	ン	ト	ロ	ー	ル	:	23.6	±	2.3	mm	Hg	vs	テ	ル	ミ
サ	ル	タ	ン	:	16.5	±	4.5	mm	Hg	,	ア	マ	ス	タ	チ	ン	:	8.6	±
4.5	mm	Hg	,	HO	E-	140	:	22.0	±	5.9	mm	Hg	)	。	結	論	:	脳	内
AP	A	は	そ	の	活	性	の	上	昇	に	よ	り	昇	圧	を	惹	起	し	,
昇	圧	に	は	AT	1	受	容	体	が	関	与	し	て	い	る	事	が	示	さ
れ	た	。	一	方	で	AP	A	は	AT	1	受	容	体	刺	激	に	よ	る	飲
水	行	動	を	惹	起	し	な	か	っ	た	。	ま	た	,	AP	A	に	よ	る
昇	圧	に	は	AT	1	受	容	体	の	ほ	か	に	ブ	ラ	ジ	キ	ニ	ン	B2
受	容	体	の	関	与	が	示	さ	れ	た	。	今	回	の	結	果	か	ら	脳
内	AP	A	は	複	数	の	ペ	プ	チ	ド	の	代	謝	を	変	化	さ	せ	,
血	圧	調	整	に	関	わ	る	酵	素	で	あ	り	,	ユ	ニ	ー	ク	な	治
療	タ	ー	ゲ	ッ	ト	と	な	る	可	能	性	が	考	え	ら	れ	た	。	

\*要旨は3枚(1200字以内)にまとめること。

(20 × 20)