

## 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受容体を介して口渇を惹起せずに血圧を上昇させる

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

平成 29 年 9 月 19 日

(別紙様式第 7 号)

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

|  |                     |                 |      |
|--|---------------------|-----------------|------|
| 報告番号   | 課程博<br>* 第 号<br>論文博 | 氏名              | 中村卓人 |
| 論文審査委員   | 審査日                 | 平成 29 年 9 月 5 日 |      |
|  | 主査教授                | 酒井哲郎            | 印    |
|  | 副査教授                | 榎田真一            | 印    |
|  | 副査教授                | 筒井正人            | 印    |
| ( 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 受容体を介して口渴を惹起せずに血圧を上昇させる)   |                     |                 |      |
| (論文審査結果の要旨)  |                     |                 |      |
| 上記論文に関して、研究にいたる背景と目的、研究内容、および研究成果の意義と学術的水準について慎重に検討し、以下のような審査結果を得た。  |                     |                 |      |
| 1. 研究の背景と目的  |                     |                 |      |
| 背景：アミノペプチダーゼ A (APA) はアンジオテンシン (Ang) 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。脳内 APA 活性の増加は脳内レニン-アンジオテンシン系 (RAS) を活性化し、高血圧を惹起すると報告されている。脳内 RAS の亢進は昇圧のみならず飲水行動を惹起するが、脳内の APA が飲水行動に関与するかの報告は少ない。また、脳内 APA の昇圧機序はこれまで RAS との関わりを中心に研究されており、APA によるカリジン分解の血圧への作用の報告は少ない。本論文では、脳内 APA が飲水行動を惹起するか、APA 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した。                                     |                     |                 |      |
| 2. 研究内容  |                     |                 |      |
| 方法：11-14 週齢の雄性 WKY 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下に以下の実験を行った。i) APA 400ng または 800ng を脳室内投与し、血圧を記録し、飲水行動を観察した。また、Ang II または Ang III 25ng を脳室内投与し、飲水行動の陽性コントロールとした。ii) APA の昇圧機序を調べる目的で AT1 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 nmol あるいはブラジキニン B2 受容体拮抗薬 HOE-140 1nmol の前投与後に APA 200ng または 800ng を脳室内へ投与し、血圧を記録した。 |                     |                 |      |
| 結果：i) APA の脳室内投与は用量依存性の昇圧を認めた。Ang II、Ang III 25ng は脳室内投与後に APA 800ng と同程度の昇圧を認め、持続する飲水行動を認めたが、APA は昇圧のみで飲水行動を惹起しなかった。ii) テルミサルタン、アマスタチン、HOE-140 は APA 800ng による昇圧を有意に抑制した。また、APA による昇圧はテルミサルタン、HOE-140 と比べてアマスタチンで最も強く抑制された。   |                     |                 |      |

### 3. 研究成果の意義と学術的水準

本研究で行われた実験は非常に高度な技術と熟練を要するものであり、その点がまず評価に値するものである。このユニークな実験により、脳内 APA がその活性の上昇により昇圧を惹起し、その昇圧には AT1 受容体が関与している事が示された。一方で APA は AT1 受容体刺激による飲水行動を惹起しなかった。また、APA による昇圧には AT1 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 APA 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、新しい高血圧治療のターゲットとなる可能性が考えられ、意義があると考えられた。これらの点から、本研究成果は国際的に認められる学術的水準にあると判断された。

以上により、学位授与に十分に値するものであると判定した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
  - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
  - 3 \*印は記入しないこと。