

氏 名（本籍） えん 遠 どう 藤 よし 好 み 美

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 博 第 1 5 4 8 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 1 1 年 3 月 2 5 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当

研 究 科 専 攻 東 北 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科
（ 博 士 課 程 ） 内 科 学 系 専 攻

学 位 論 文 題 目 Vasodilation mediated by angiotensin II type
2 receptor is impaired in afferent arterioles
of young spontaneously hypertensive rats.
（ 腎 糸 球 体 輸 入 細 動 脈 に お け る Angiotensin II 2
型 受 容 体 の 作 用 - 正 常 血 圧 ラ ッ ト と 高 血 圧 ラ ッ ト
で の 検 討 - ）

（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員 教 授 伊 藤 貞 嘉 教 授 白 土 邦 男

教 授 柳 澤 輝 行

論文内容要旨

【目 的】

腎は、高血圧の標的臓器であるのみならず、高血圧の成因をなすことが知られている。その機序として、輸入細動脈からなる腎血管抵抗の上昇が腎における圧利尿関係の障害をもたらし、体内への塩分貯留がおこり、結果的に血圧が上昇すると考えられている。輸入細動脈の抵抗調節に関わる因子の中でも、Angiotensin II (Ang II) は主要な血管収縮物質として知られている。本態性高血圧のモデルである spontaneously hypertensive rat (自然発症高血圧ラット; SHR) では、高血圧発症前において、そのコントロールである Wistar Kyoto rat (WKY) に比較して、腎血管抵抗が有意に上昇しており、また Ang II に対する収縮反応が増強していることが知られている。近年 Ang II の 2 型受容体 (AT₂ 受容体) が血管拡張作用に関与していることが報告されており、ウサギの輸入細動脈では Ang II が AT₂ 受容体を介して血管拡張反応を起こし、それ自身の有する血管収縮作用に拮抗していることが明らかにされている。そこで、今回の研究では、SHR における輸入細動脈の血管収縮反応の増強が AT₂ 受容体を介した作用の異常によって立っているという仮説を立て、これを検討することを目的とした。

【方 法】

高血圧発症前の 4 - 5 週令の SHR と同週令の WKY の腎皮質表層部から、顕微鏡下に輸入細動脈を糸球体とともに微小単離し、特殊な glass pipette からなる微小灌流システムを用いて 60mmHg の生理的圧で灌流を行い、その血管反応をビデオモニターシステムを用いて記録、観察した。この単離輸入細動脈微小灌流法では全身の血行動態、ホルモン、神経支配などの影響が除外された単離血管における反応を直接観察することが可能である。

【結 果】

1) SHR と WKY の単離灌流輸入細動脈に Ang II (10^{-11} - 10^{-8} M) を投与すると、両者ともに用量依存的な血管収縮反応が観察された。しかしながら、その血管収縮反応は SHR において有意に増強しており、 10^{-10} M の濃度では、WKY では 18% の収縮反応が認められたのに対し、SHR では 34% の収縮が認められた。

2) 次に SHR と WKY の間に認められた Ang II に対する血管収縮作用の差異に、AT₂ 受容体を介した作用が関与しているかどうかを検討する目的で、AT₂ 受容体拮抗薬である PD123319 (10^{-7} M) を前処置し、上記 1) と同様に Ang II (10^{-11} - 10^{-8} M) に対する血管収縮反応につい

て観察を行った。PD123319を前処置することによって、WKYではAng IIによる血管収縮反応が有意に増強を示し、 10^{-10} Mで37%の収縮が認められた。その一方SHRにおいてはPD123319を前処置してもAng IIの血管収縮作用には全く変化が認められなかった。この結果、SHRとWKYの両者間に認められたAng IIの血管収縮作用の差異は、PD123319を前処置することによって完全に消失した。このことから、WKYの輸入細動脈ではAng IIの血管収縮反応がAT2受容体を介してmodulationを受けている一方、SHRにおいてはAT2受容体を介したmodulationが欠如している可能性が考えられた。

3) 次に選択的にAT2受容体を刺激した場合に、血管拡張作用が認められるかどうかをSHRとWKYの輸入細動脈において比較検討する目的で、AT1受容体拮抗薬であるCV11974 (10^{-8} M)を前処置した輸入細動脈にAng II (10^{-11} – 10^{-8} M)を投与した場合の血管反応を観察した。単離血管ではbasalのトーンが低く、血管拡張反応が生じにくいいため、norepinephrineによって血管径を約40%前収縮させてからAng IIの投与を行った。その結果WKYにおいては、CV11974を前処置することによってAng IIに対し用量依存的な血管拡張反応が認められ、 10^{-8} MのAng IIは約27%の拡張反応を起こした。更にこの血管拡張反応は、CV11974と同時にPD123319を投与することによって完全に消失した。これに対しSHRにおいてはCV11974を前処置した輸入細動脈にAng IIを投与しても、血管拡張反応は全く認められなかった。

以上の結果から、高血圧発症前のSHRの輸入細動脈においては、同週齢のWKYに比較して、Ang IIによる血管収縮作用が有意に増強していること、WKYの輸入細動脈ではAng IIの血管収縮作用がAT2受容体を介した血管拡張作用によってmodulationを受けている一方、SHRではこれが欠如していること、更にこのようなmodulationの欠如の結果、SHRの輸入細動脈においてAng IIに対する血管収縮反応が増強しているという可能性が考えられた。この実験の結果から、高血圧の発症や維持にAT2受容体を介する作用の異常が関与している可能性が示唆された。

審査結果の要旨

腎は高血圧の標的臓器であるのみならず、高血圧の成因をなすことが知られている。その機序として、糸球体輸入細動脈の血管抵抗の上昇が、腎における圧利尿関係の障害をもたらし、体内への塩分貯留が起こり、結果的に血圧が上昇するということが考えられている。輸入細動脈の抵抗調節に関わる種々の因子の中でも Angiotensin II (Ang II) は、主要な血管収縮物質として知られている。本態性高血圧のモデルである Spontaneously Hypertensive Rat (自然発症高血圧ラット: SHR) では、高血圧発症前において、その正常血圧コントロールである Wistar Kyoto Rat (WKY) に比較して、有意に腎血管抵抗が上昇しており、また Ang II に対する収縮反応が増強していることが知られている。Ang II は、その 1 型受容体 (AT1 受容体) を介して血管収縮作用を起こすが、近年、Ang II の 2 型受容体 (AT2 受容体) が血管拡張作用に関与していることが報告されている。さらに、ウサギの輸入細動脈では、Ang II が AT2 受容体を介して血管拡張反応を起こし、それ自身の有する血管収縮作用に拮抗していることが明らかにされている。そこで今回の研究では、SHR における輸入細動脈の血管収縮反応の増強に、AT2 受容体を介した血管拡張作用の異常が関与しているという仮説を立て、これを検討した。

高血圧発症前の 4 - 5 週令の SHR と、同週令の WKY の各腎皮質表層部より、顕微鏡下に輸入細動脈を糸球体と共に直接微小単離し、特殊な glass pipettes からなる微小灌流システムを用いて 60mmHg の生理的圧で灌流を行い、AT1 あるいは AT2 受容体拮抗薬の存在下、非存在下における Ang II に対する血管反応をビデオモニターシステムを用いて記録、観察した。このいわゆる単離輸入細動脈微小灌流法では、全身の血行動態、ホルモン、神経支配などの影響が除外された状態で、単離血管における反応を直接観察することが可能である点において、非常に独創性の高い実験技術であるといえる。

研究の結果から、高血圧発症前の SHR の輸入細動脈においては、同週令の WKY に比較して、Ang II による血管収縮反応が有意に増強していること、また、WKY の輸入細動脈では Ang II の血管作用が AT2 受容体を介した血管拡張作用によって modulation を受けている一方、SHR ではこれが欠如していること、さらにこのような modulation の欠如の結果、SHR の輸入細動脈において、Ang II に対する血管収縮反応が増強しているという可能性が考えられた。この実験の結果から、高血圧の発症あるいは維持に、AT2 受容体を介する血管拡張作用の異常が関与している可能性が示唆された。本研究は、高血圧で AT2 受容体の機能異常を初めて示したものであり、学術的価値が高く、学位に充分値するものと思われる。