



Impaired vasodilatory response to atrial natriuretic peptide during atherosclerosis progression

平田, 健一

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1992-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲1061

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1001061>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	ひら　　た　　けん　　いち 平　　田　　健　　一　　(兵庫県)
博士の専攻分野の名称	博　士　(医学)
学位記番号	博い第783号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与の日付	平成4年3月31日
学位論文題目	Impaired Vasodilatory Response to Atrial Natriuretic Peptide During Atherosclerosis Progression (動脈硬化の進展に伴う心房性利尿ペプチドの血管拡張反応の低下)
審　査　委　員	主査 教授　横　山　光　宏 教授　高　井　義　美　教授　守　殿　貞　夫

論　文　内　容　の　要　旨

緒　言

血管のトーンスは生体内の種々の収縮，拡張物質によって複雑に調節されている。血管拡張物質はアセチルコリン (ACh) のように血管内皮細胞に作用して内皮由来血管弛緩因子 (EDRF) を産生，放出し，内皮依存性の拡張をひきおこすものと，ニトログリセリン (NTG) や心房性利尿ペプチド (ANP) のように直接血管平滑筋細胞に作用して内皮非依存性の拡張をひきおこすものがある。動脈硬化血管はセロトニンやエルゴノビンなどの特定の血管作動物質に対して収縮反応の亢進を示す一方，内皮依存性の血管拡張反応の低下がみられる。これらの動脈硬化に基づく血管反応性の変化が血管攣縮をはじめとする虚血性心疾患の病態に重要な役割を果たしていると考えられている。私達は，動脈硬化のモデル動物である遺伝性高脂血症 (WHHL) 家兎を用いて，EDRFを介するAChによる拡張反応およびANP，NTGなどによる内皮非依存性の拡張反応が動脈硬化の進展に伴い，いかに変化するかについて検討した。

方　法

1. 血管等尺性張力の測定

WHHL家兎を月齢により中等度動脈硬化群 (1群: 6-11ヶ月齢) と高度動脈硬化群 (2群: 12-18ヶ月齢) に分類した。また，月齢を一致させた正常家兎を対照群とした。家兎胸部大動脈よりラセン条片を作成し，酸素化したKrebs溶液中で等尺性張力を測定した。各種薬剤による拡張反応はフェニレフリン ($0.3\mu\text{M}$) による前収縮下に，累積的に投与することによって調べた。

2. サイクリックGMP (cGMP) 及びサイクリックAMP (cAMP) の測定

WHHLおよび正常家兎の胸部大動脈血管条片を各種血管作動物質で刺激した後、15%トリクロロ酢酸で反応を停止し、中膜平滑筋をホモゲナイズし、サイクリックヌクレオチドをラジオイムノアッセイで測定した。

結 果

1. 血清脂質及び肉眼的動脈硬化

WHHL家兎1群、2群、いずれの群も正常家兎に比べて血清コレステロール、トリグリセリドは共に著明に高値であった。WHHL家兎の全例で肉眼的に胸部大動脈の内膜面に動脈硬化病変を認め、1群で表面積の $52 \pm 11\%$ 、2群で $92 \pm 7\%$ を占めた。一方、正常家兎の胸部大動脈には動脈硬化病変を認めなかった。

2. 等尺性張力測定実験

正常家兎の胸部大動脈においてANPは濃度依存性に内皮非依存性の拡張反応を生じ、加齢による変化は認められなかった。WHHL家兎においては中等度の動脈硬化病変を有する1群ではANPによる拡張反応の傷害はほとんど認められなかったが、高度な動脈硬化病変を有する2群ではANPによる拡張反応は著明に低下しており、その濃度反応曲線は著明に右に偏移していた。EDRFを介するAChの拡張反応は1群ですでに障害され、動脈硬化の進展に伴いその反応は著明に低下し、高度な病変を有する動脈硬化血管ではほとんど消失していた。一方、血管平滑筋細胞の可溶性グアニレートシクラーゼを活性化して内皮非依存性の拡張反応を引き起こすNTGの拡張反応及びアデニレートシクラーゼを介するイソプロテレノールの拡張反応は、1群及び2群のWHHL家兎で保たれ、正常群と差異を認めなかった。

3. 各種血管拡張物質によるcAMP, cGMPの産生

ANP ($0.1 \mu\text{M}$) による血管組織でのcGMPの産生は対照群 3724.9 、WHHL群 $1983.5 \text{ pM}/\text{mg} \cdot \text{protein}$ であり、ACh ($1 \mu\text{M}$) では対照群 936.1 、WHHL群 $316.5 \text{ pM}/\text{mg} \cdot \text{protein}$ であった。高度の動脈硬化病変を有する血管では血管拡張反応の低下と共に中膜平滑筋におけるcGMPの産生の低下を認めた。一方、NTGによるcGMPの産生及びイソプロテレノールによるcAMPの産生は両者間で差を認めなかった。

考 察

近年、動脈硬化血管においてEDRFを介する血管拡張反応が低下していることが報告され、動脈硬化血管のトーンズの調節異常の原因として注目されている。本研究において内皮非依存性の血管拡張物質であるANPの拡張反応も動脈硬化血管において低下していることが明らかとなった。ANPによる拡張反応の障害はEDRFを介する拡張反応の障害より遅れて動脈硬化病変が進展してから生じ、高度な病変を有する動脈硬化血管で顕著であった。また、ANPによるcGMPの産生も動脈硬化血管で障害されており、ANPの拡張反応障害の機序として平滑筋細胞の膜結合型グアニレートシクラーゼ

レベルでの障害が考えられた。動脈硬化血管においてEDRFを介する拡張反応が低下する機序としては、内皮細胞の機能障害によるEDRFの産生の低下や内膜肥厚によるEDRFの拡散障害などが考えられた。一方、血管平滑筋細胞の可溶性グアニレートシクラーゼを介するNTGの拡張反応及びアデニレートシクラーゼを介するイソプロテレノールの拡張反応は保たれていた。これらの結果より、動脈硬化血管では内皮依存性の血管拡張反応のみならず、ANPによる血管平滑筋細胞の膜結合型グアニレートシクラーゼを介する拡張反応が障害されており、このことが動脈硬化血管におけるトーンズの調節異常の原因の一つとなり、動脈硬化に基づく虚血性心疾患の病態に重要な役割を果たしているものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

血管のトーンズは生体内の種々の収縮、拡張物質によって複雑に調節されている。血管拡張物質はアセチルコリン (ACh) のように血管内皮細胞に作用して内皮由来血管弛緩因子 (EDRF) を産生、放出して拡張を生じるものとニトログリセリン (NTG) や心房性利尿ペプチド (ANP) のように血管平滑筋細胞に直接作用するものに分類される。動脈硬化に基づく血管反応性の変化が血管攣縮をはじめとする虚血性心疾患の病因、病態に重要な役割を果たしていると考えられる。そこで、本研究者は、動脈硬化のモデル動物である遺伝性高脂血症 (WHHL) 家兎を用いて、EDRFを介するAChによる血管拡張反応とANP、NTGなどの内皮非依存性の拡張反応が動脈硬化の進展に伴い、如何に変化するかについて検討を行った。

(方法) WHHL家兎を月齢により中等度動脈硬化群 (1群: 6-11ヶ月齢) と高度動脈硬化群 (2群: 12-18ヶ月齢) に分類した。また月齢を一致させた正常家兎を対照群とした。家兎胸部大動脈よりラセン条片を作成し、等尺性張力を測定した。WHHLおよび正常家兎の胸部大動脈の血管条片を各種血管作動物質で刺激した後、血管平滑筋のサイクリックGMP (cGMP) とサイクリックAMP (cAMP) をラジオイムノアッセイで測定した。

(結果および考察) 1. 正常家兎の胸部大動脈には動脈硬化病変を認めなかったが、WHHL家兎の全例で内膜面に動脈硬化を認め、1群で表面積の $52 \pm 11\%$ 、2群で $92 \pm 7\%$ を占めた。WHHL家兎の1群、2群とも血清コレステロール、トリグセライド値は著明な高値を示した。2. 等尺性張力実験結果ではANPによる内皮非依存性の拡張反応は正常家兎で加齢による変化を認めなかった。一方WHHL家兎の1群ではANPによる拡張反応はほぼ正常に保たれていたが、2群では著明な低下を認めた。AChの拡張反応は1群ですでに障害され、動脈硬化の進展に伴い2群では拡張反応は著明な低下、消失を示した。NTGとイソプロテレノールの拡張反応はWHHL家兎の1群、2群共に保たれ、正常群と差異を認めなかった。3. 高度な動脈硬化を有するWHHL家兎血管でのANPによるcGMPの産生は対照群に比し低下していた。一方、NTGによるcGMPの産生およびイソプロテレノールによるcAMPの産生には両者間で差異を認めなかった。

本研究は動脈硬化血管でANPによる拡張反応の障害がEDRFを介する血管拡張反応の障害より遅

れて動脈硬化病変の進行した高度な病変を有する血管でみられることを明らかにした。また、ANPによるcGMPの産生が動脈硬化血管で障害されており、ANPの拡張反応障害の機序として平滑筋細胞の膜結合型グアニレートシクラーゼレベルでの障害が考えられた。動脈硬化血管でのEDRFを介する拡張反応が低下する機序としては、内皮細胞傷害によるDRFの産生低下や内膜肥厚によるEDRFの拡散障害が考えられた。一方、血管平滑筋細胞の可溶性グアニレートシクラーゼを介するNTGの拡張反応およびアデニレートシクラーゼを介するイソプロテレノールの拡張反応は保れていた。

本研究は血管拡張反応が動脈硬化の進展に伴って如何に変化するかについて研究したものであり、従来ほとんど行なわれていなかった虚血性心疾患の病因、病態に果たす動脈硬化血管におけるトーンの調節異常について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。

よって本研究者は、博士（医学）学位を得る資格があると認める。