

内因性血管作動物質の病態生理学的意義

1. 目的

血管は収縮したり拡張したりすることにより時々刻々に変化する身体各部の必要に応じて血流量を調節している。即ち、正常状態では血管収縮系（カテコラミンやレニン・アンジオテンシン系、その他）と血管拡張系（カリクレイン・キニン系、その他）が適当に需要に応じた供給量を調節している。我々は、従来トリプシンが降圧物質キニンを産生する酵素として知られていたにも拘らず、弱酸性条件下では昇圧物質アンジオテンシンⅡを産生することを発見した、その後、組織カリクレインにも同様の作用のあることが確認され、新しい局所循環調節機構としてキニン・テンシン系と命名した（Nature 1980）。この系は、本来は血管拡張系と考えられていたカリクレインが、虚血などに伴う組織の酸性化によって血管収縮系のアンジオテンシンⅡを直接に生成するに至るという両刃の剣的な作用を発揮することを意味する。これは従来知られていなかった全く新しい系であり、セリンプロテアーゼを中心にした一元論的な血流調節機構である。本研究ではキニン・テンシン系に属する内因性血管作動物質が閉塞性動脈硬化症などにおける局所循環動態の悪化に関与している可能性を明らかにし、より合理的な予防や治療方法の確立に寄与したい。さらに、最近、新しいアンジオテンシンⅡ産生酵素として注目され、本系と関連を有すると考えられるヒト心臓キマーゼの意義についても検討したい。これらの研究は増加しつつある成人病、特にこの様な動脈硬化性疾患に対する新しい発生機序の解明と治療対策として期待される。

2. 組織

| | | |
|-------|-------------|---------------------------|
| 荒川規矩男 | 福岡大学医学部第二内科 | 教授 |
| 出石宗仁 | 福岡大学医学部第二内科 | 講師 |
| 笹栗 学 | 福岡大学医学部第二内科 | 講師 |
| 木下昭生 | 福岡大学医学部第二内科 | 助手 |
| 占部嘉男 | 福岡大学医学部第二内科 | 大学院生 (現；福岡大学筑紫病院内科 助手) |
| 三浦伸一郎 | 福岡大学医学部第二内科 | 大学院生 |

3. 計画及び材料と方法

(1) キニン・テンシン系の作動に関する研究；

(a) キニン・テンシン系に属する内因性血管作動物質が閉塞性動脈硬化症などの動脈硬化性疾患の病態や症状の憎悪に関与している可能性を明らかにするため、閉塞性動脈硬化症患者を対象に定常的運動負荷を行い検討する。

方法；患者にセリンプロテアーゼ阻害薬であるナファモスタットを含む生理食塩水を点滴投与しながら定常的運動（トレッドミル）負荷を行い、運動中の大腿静脈血の pH、乳酸、血液粘度、アンジオテンシンⅡ、ブラジキニンを測定する。また下肢の血流量（ブレティスモグラフィ）と皮膚温度（サーモグラフィ）も測定する。

(b) 健常人の安静時における血中アンジオテンシンⅡは大部分がレニンとアンジオテンシン変換酵素の作用によって産生されると考えられ、キニン・テンシン系の寄与を明かにするのは困難と思われる。そこで血中アンジオテンシンⅡが著増する運動負荷時にキニン・テンシン系によるアンジオテンシンⅡ産生が寄与している可能性を明かにする。

方法；健常人にアンジオテンシン変換酵素阻害薬カプトプリル（150mg/day、3日間）を投与して、レニンやアンジオテンシン変換酵素による産生を抑制した状態で最大運動負荷を行い血中アンジオテンシンⅡを測定する。さらにアンジオテンシン変換酵素阻害薬に加えセリンプロテアーゼ阻害薬であるナファモスタットを含む生理食塩水を点滴投与しながら運動負荷を行った場合のアンジオテンシンⅡの変動についても検討する。

(2) キマーゼに関する研究；

最近、レニン・変換酵素系とは異なるアンジオテンシンⅡ産生酵素としてヒト心臓にキマーゼの存在が報告された。また、レニン・アンジオテンシン系の各因子の遺伝子と高血圧や心筋梗塞との関連も注目されている。今回は、キマーゼ遺伝子の制限酵素断片長多型（RFLP）と高血圧や動脈硬化性疾患との関連についても検討する。

4. 成果

(1) キニン・テンシン系の作動に関する研究；

(a) 閉塞性動脈硬化症患者における検討；

キニン・テンシン系に属する内因性血管作動物質が動脈硬化性疾患の病態に関与している可能性を明らかにするため、閉塞性動脈硬化症患者を対象に定常的運動負荷を行い検討した。その結果キニン・テンシン系を抑制するセリンプロテアーゼ阻害薬の投与により閉塞性動脈硬化症患者の虚血痛出現までの時間の延長、症状の軽減が得られ、血液中の pH の低下の抑制、乳酸の上昇の抑制、下肢血流の改善がみられた。このとき、大腿静脈血中のアンジオテンシンⅡの測定を試みたが、全体的に低値で、有意な変化を検出できなかった。

(b) 健常人における検討；

健常人にカプトプリルを投与してレニンやアンジオテンシン変換酵素による産生を抑制した状態で最大運動負荷を行い血中アンジオテンシンⅡ濃度を測定した。カプトプリル服用により運動前のアンジオテンシンⅡは低値であったが、最大負荷時には著明な上昇がみられた。さらにカプトプリルに加えナファモスタット投与下における運動負荷時のアンジオテンシンⅡの増加はカプトプリル単独投与かの増加に比べ有意に低値を示した。

(2) キマーゼに関する研究；

ヒト末梢白血球由来の genomic DNA を材料にして、³²P-ヒトキマーゼをプローベとしてサザンブロット解析を行った。正常人において、キマーゼは、1つの Eco RI、2つの Bam HI site を有していた。今後、制限酵素の数を増やし、動脈硬化性疾患との関連について検討する予定である。

5. 考察

キニン・テンシン系を抑制するセリンプロテアーゼ阻害薬の投与により閉塞性動脈硬化症患者の虚血痛出現までの時間の延長、症状の軽減が得られ、血液中の pH の低下の抑制、乳酸の上昇の抑制、下肢血流の改善がみられた。このことは、下肢の運動による虚血時に局所が酸性になり、キニン・テンシン系が作動しアンジオテンシンⅡが産生され局所血流の更なる低下を引き起こし症状の増悪に関与している事が考えられ、セリンプロテアーゼ阻害薬がこれらの悪循環を断ち切る作用を有することが示唆された。しかし、大腿静脈血中のアンジオテンシンⅡは全体的に低値で、有意な変化を検出できなかった。そこで、ヒト生体内でのセリンプロテアーゼによるアンジオテンシンⅡの産生を確認するにはアンジオテンシンⅡが測定可能な範囲に上昇するような条件下での検討が必要と考えた。健常人にアンジオテンシン変換酵素阻害薬カプトプリルを投与してレニンやアンジオテンシン変換酵素による産生を抑制した状態で最大運動負荷を行いアンジオテンシンⅡを測定した。カプトプリル服用により運動前のアンジオテンシンⅡは低値であったが、最大負荷時には著明な上昇がみられた。さらにカプトプリルとナファモスタット併用下における運動負荷時のアンジオテンシンⅡの増加はカプトプリル単独の場合に比べ有意に少なかった。従って、ヒトにおいても、レニンやアンジオテンシン変換酵素によらない、恐らくセリンプロテアーゼによるアンジオテンシンⅡ産生系が作動していることが示唆された。

キマーゼについては研究を開始して日が浅く、十分なデータは得られていないがキマーゼ遺伝子の制限酵素断片長多型 (RFLP) と高血圧や動脈硬化性疾患との関連について検討を続けて行く予定である。

6. 発表

学会発表

占部嘉男、出石宗仁、笹栗 学、池田正春、荒川規矩男
閉塞性動脈硬化症におけるセリンプロテアーゼ阻害薬の有効性について
第 33 回 日本脈管学会総会 (脈管学 32(9):1098, 1992)

雑誌

Yoshio Urabe, Munehito Ideishi, Manabu Sasaguri, Masaharu Ikeda, and Kikuo Arakawa,
Beneficial effects of nafamostat, a serine protease inhibitor, in patients with
peripheral vascular disease, American Journal of Cardiology 72: 218-222, 1993

Shin-ichiro Miura, Munehito Ideishi, Takaaki Sakai, Mitsugu Motoyama, Akio Kinoshita,
Manabu Sasaguri, Hiroaki Tanaka, Munehiro Shindo, and Kikuo Arakawa,
Effects of angiotensin converting enzyme and serine protease inhibitors on
renin-angiotensin system during exercise in humans. Journal of Applied Physiology
(投稿準備中)