

(7)

氏名(生年月日)	吉 本 貴 宣
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第268号
学位授与の日付	平成7年11月17日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	<b>Modulation of vascular natriuretic peptide receptor gene expression in hypertensive and obese hyperglycemic rats</b> (高血圧ラットおよび肥満型糖尿病ラットにおける血管壁 Na 利尿ペプチド受容体の遺伝子発現調節に関する定量的検討)
論文審査委員	(主査) 教授 出村 博 (副査) 教授 高桑 雄一, 細田 磋一

### 主 論 文 の 要 旨

#### 〔目的〕

強力な Na 利尿, 血管拡張作用を示す Na 利尿ペプチド (NP) には各々心房, 心室, 血管内皮から分泌される ANP, BNP, CNP の3種のファミリーペプチドが存在する。一方, その生物活性に関与する受容体には ANP, BNP に特異的な A 受容体および CNP に特異的な B 受容体の2種が存在するが, この NP 受容体サブタイプの病態生理学的意義は不明である。今回, 私達は高血圧, 糖尿病モデルラットにおける血管壁 A, B 受容体 mRNA 発現量を定量し, 慢性病態下における生体血管の NP 受容体サブタイプの意義について検討した。

#### 〔対象および方法〕

易卒中自然発症高血圧ラット (SHR-SP/Izm, 12週齢), DOCA 食塩高血圧ラットの2種類の高血圧モデルおよびインスリン非依存性糖尿病のモデルであるウイスター肥満ラット (20週齢) において, 大動脈壁 A, B 受容体 mRNA 発現量を RNAase プロテクションアッセイにて定量し各々の対照ラットと比較した。さらに正常ウイスター系ラットにおいて培養血管平滑筋細胞と生体血管との比較も行った。

#### 〔結果〕

正常血圧ラットの大動脈 A 受容体 mRNA レベルは B 受容体 mRNA レベルの約2.0倍であった。SHR-SP/Izm および DOCA 食塩高血圧ラットの大動脈 A 受容体 mRNA レベルは, 各々正常血圧対照ラットの約2.2倍, 1.7倍と有意に高値を示したが, B 受容体 mRNA レベルには差を認めなかった。SHR-SP/Izm の静脈の A, B 受容体 mRNA レベルはいずれも動脈の約1/3の発現量で, 対照ラットと差を認めなかった。

ウイスター肥満ラットでは大動脈 A 受容体 mRNA は対照の約3.9倍の高値を示したのに加え, B 受容体 mRNA も対照の約1.5倍の高値を示した。正常ウイスターラットから得られた培養大動脈平滑筋細胞における A 受容体 mRNA は測定感度以下に著減していたのに対して, B 受容体 mRNA は正常動脈の約2.0倍の高値を示した。

#### 〔考察〕

高血圧ラットでは動脈 A 受容体遺伝子の発現増加を認め, ANP, BNP の血管作用を増強する事が示唆された。この A 受容体増加は動脈においてのみ認められ, 低圧系である静脈ではその発現量自体が少なかった事から, 血圧による血管壁への機械的ストレスの関与が示唆された。

糖尿病ラットの動脈では A, B 両受容体遺伝子の発現増加を認めた事から, ANP, BNP の血管作用と共に血管平滑筋細胞の増殖抑制作用を有する CNP の作用も増強している事が示唆された。

一方, 培養血管平滑筋細胞では in vivo での結果とは対照的に A 受容体は減少, B 受容体は増加を示し, 明らかなサブタイプスイッチを認めた。その機序の詳細は不明であるが, 血行動態的刺激的関与が示唆された。

#### 〔結論〕

高血圧や糖尿病では血中 ANP, BNP 濃度の増加が報告されているが, 本研究の結果から, 血管壁 NP 受容体の各サブタイプも病態や血管床によって極めて特徴的な遺伝子発現レベルの変動を示し, NP の生物作用を修飾する事が示唆された。

## 論文審査の要旨

血圧および水、電解質代謝に重要な役割を担う Na 利尿ペプチド (NP) には ANP, BNP および CNP の 3 種類のサブタイプが存在する。NP の生物活性発現に関与する受容体には ANP, BNP に特異的な A 受容体と CNP に特異的な B 受容体の 2 種類のサブタイプが存在する。今回、我々は SHR-SP/Izm, DOCA 食塩高血圧ラットの 2 種類の高血圧モデルおよび NIDDM のモデルであるウイスター肥満ラットにおいて、血管壁 A, B 受容体 mRNA 発現量を RNAase プロテクションアッセイにて定量し各々の対照ラットと比較した。さらに正常ウイスター系ラットにおいて培養血管平滑筋細胞と生体血管との比較も行った。

いずれの高血圧ラットにおいても動脈 A 受容体遺伝子の有意な発現増加を認めた。この A 受容体増加は静脈では認められず、血圧による血管壁への機械的ストレスの関与が示唆された。糖尿病ラットの動脈では A, B 両受容体遺伝子の発現増加を認めた事から、ANP, BNP の血管作用と共に血管平滑筋細胞の増殖抑制作用を有する CNP の作用も増強している事が示唆された。一方、培養血管平滑筋細胞では in vivo での結果とは対照的に A 受容体は減少、B 受容体は増加を示し、その機序の詳細は不明であるが、血行動態的刺激の関与が示唆された。

本研究の結果から、血管壁 NP 受容体の各サブタイプは病態や血管床によって特徴的な遺伝子発現レベルの変動を示し、NP の生物作用を修飾する事が示唆された。

### 主論文公表誌

Modulation of vascular natriuretic peptide receptor gene expression in hypertensive and obese hyperglycemic rats (高血圧ラットおよび肥満型糖尿病ラットにおける血管壁 Na 利尿ペプチド受容体の遺伝子発現調節に関する定量的検討)

Endocrinology 第136巻 第6号 2427-2434 頁 (1995年6月発行) 吉本貴宣, 成瀬光栄, 成瀬清子, 藤巻康子, 田辺晶代, 村木 篁, 板倉 真, 萩原啓実, 広瀬茂久, 出村 博

### 副論文公表誌

- 1) Angiotensin converting enzyme inhibitor but not calcium blocker down-regulates gene expression of vascular natriuretic peptide receptor in hypertensive rats (高血圧ラット血管壁における ACE 阻害剤の Na 利尿ペプチド A 受容体遺伝子発現におよぼす影響). Biochem Biophys Res Commun 205(2) : 1595-1600 (1994) 吉本貴宣, 成瀬光栄, 田辺晶代, 成瀬清子, 高木耕一郎, 村木 篁, 板倉 真, 萩原啓実, 広瀬茂久, 出村 博
- 2) Gene expression of vascular natriuretic peptide receptor in the aorta of hypertensive rats (高血圧ラット大動脈における Na 利尿ペプチド受容体の遺伝子発現). Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl 1: in press (1995) 吉本貴宣, 成瀬光栄, 成瀬清子, 藤巻康子, 田辺晶代, 村木 篁, 萩原啓実, 広瀬茂久, 出村 博
- 3) 高血圧および糖尿病ラットにおける血管壁ナトリウム利尿ペプチド受容体の遺伝子発現に関する定量的検討. 血圧 2(2) : 137-140 (1995) 吉本貴宣, 成瀬光栄, 成瀬清子, 藤巻康子, 田辺晶代, 出村 博, 村木 篁, 板倉 真, 萩原啓実, 広瀬茂久
- 4) Effects of acute hyperinsulinemia on plasma atrial and brain natriuretic peptide concentrations (急性高インスリン血症の血漿 ANP, BNP 濃度に及ぼす影響). Eur J Endocrinol 132 : 693-698 (1995) 田辺晶代, 成瀬光栄, 植田太郎, 成瀬清子, 吉本貴宣, 大森安恵, 出村 博
- 5) Dopaminergic regulation of aldosterone secretion: its pathophysiological significance in sub-

sets of primary aldosteronism (アルドステロン分泌のドーパミン作動性制御: 原発性アルドステロン症における病態生理学的意義). Hypertens Res 18(Suppl 1) : S59-S64 (1995) 成瀬光栄, 成瀬清子, 吉本貴宣, 田中正巳, 田辺晶代, 今城俊浩, 芝崎 保, 出村黎子, 出村 博

- 6) Pathophysiological significance of plasma total renin and prorenin in patients with diabetic mellitus (糖尿病患者における血漿総レニン濃度およびプロレニン濃度の病態生理学的意義). Endocr J 42(2) : 225-233 (1995) 成瀬光栄, 植田太郎, 成瀬清子, 吉本貴宣, 大森安恵, 出村 博
- 7) Does plasma immunoreactive ouabain originate from the adrenal gland? (血漿ウワバイン様免疫活性は副腎に由来するの?). Hypertension 23(Suppl 1) : I102-I105 (1994) 成瀬清子, 成瀬光栄, 田辺晶代, 吉本貴宣, 渡辺康子, 栗本文彦, 堀場伸郎, 田村正昭, 稲上 正, 出村 博
- 8) Atrial and brain natriuretic peptides in cardiovascular diseases (心血管病変における心房性および脳性ナトリウム利尿ペプチド). Hypertension 23(Suppl 1) : I231-I234 (1994) 成瀬光栄, 嶽山陽一, 田辺晶代, 弘重寿一, 成瀬清子, 吉本貴宣, 田中正巳, 片桐 敬, 出村 博
- 9) Autocrine regulation of rat chondrocyte proliferation by natriuretic peptide C and its receptor, natriuretic peptide receptor B (CNP および B 受容体によるラット軟骨細胞の増殖のオートクリン制御). J Biol Chem 269(14) : 10729-10733 (1994) 萩原啓実, 坂口 創, 板倉 真, 吉本貴宣, 古屋真由美, 田中正二, 広瀬茂久
- 10) C-type natriuretic peptide as a possible local modulator of aldosterone secretion in bovine adrenal zonaglomerulosa (ウシ副腎球状層におけるアルドステロン分泌の局所調節因子としての CNP の可能性). Endocrinology: in press (1996) 川井真由美, 成瀬光栄, 吉本貴宣, 成瀬清子, 塩野谷紀勢子, 田中正巳, 森下良和, 出村黎子, 出村 博