

第6章 結論

本研究では、高血圧およびその合併症において、重要な役割を果たしていると考えられているレニン・アンジオテンシン系に対して、血管収縮物質であるエンドセリンがシステムとしてどのように関係しているかを調べるために、レニン・アンジオテンシン系亢進した遺伝子操作動物であるつくば高血圧マウス（ヒトレニンおよびアンジオテンシノーゲン遺伝子導入マウス）を使用して、特に血圧における両者の関係、心臓・腎臓・血管の各臓器におけるエンドセリンの発現調節と臓器病変の進展について、エンドセリン受容体拮抗薬の効果から検討した。

まず、レニン・アンジオテンシン系亢進したつくば高血圧マウスのエンドセリン系について検討し、以下の結果を得た。

- 1) 覚醒下にテールカフ法にて測定した尾動脈の収縮期血圧は、つくば高血圧マウスが有意に高値であった。
- 2) つくば高血圧マウスに左室肥大を認めた。
- 3) 左室の組織endothelin-1濃度は、つくば高血圧マウスが有意に高値であったが、血漿endothelin-1濃度に差を認めなかった。
- 4) 左室のpreproendothelin-1 mRNA発現は、つくば高血圧マウスが約2倍亢進していたが、preproendothelin-2 mRNA発現は差がなかった。反対に、腎臓のpreproendothelin-1 mRNA発現は両者に差がなかったが、preproendothelin-2 mRNA発現は、つくば高血圧マウスが約2倍亢進していた。
- 5) 麻酔下のマウスへの高用量のSB 209670の静注は、つくば高血圧マウスの血圧・心拍数を変動させなかった。

さらに、つくば高血圧マウスに、各5週齢から3カ月間のエンドセリン受容体拮抗薬SB 209670の投与を行い、以下の結果を得た。

- 1) 5週齢から測定した尾動脈の収縮期血圧は、エンドセリン受容体拮抗薬の影響（降圧）を認めなかった。
- 2) 拮抗薬投与群の左室重量は有意に小であり、左室肥大を抑制した。
- 3) つくば高血圧マウスの左室のpreproET-1 mRNAと腎臓のpreproET-2 mRNAの発現は亢進していたが、エンドセリン受容体拮抗薬による発現の変化はなかった。
- 4) つくば高血圧マウスの左室の心房性ナトリウム利尿ペプチドと β ミオシン重鎖のmRNAの発現は約10倍亢進していたが、エンドセリン受容体拮抗薬によって約50%有意に抑制された。
- 5) 組織学的検討ではつくば高血圧マウスに心筋の肥大と腎障害を認めたが、エンドセリン受容体拮抗薬の投与により、心筋細胞の肥大、腎糸球体硬化、腎血管の中膜肥厚、腎血管周囲への炎症細胞集積の抑制を認めた。

以上の結果から、つくば高血圧マウスにおいて、

1. エンドセリン受容体拮抗薬は、高血圧を変化させなかったが、アンジオテンシン系亢進が原因と考えられる臓器障害を著明に改善した。
2. 生体内in vivoにおいても、組織レニン・アンジオテンシン系亢進による内因性エンドセリンの産生の誘導が認められること、さらにその誘導が組織特異的であることが示唆された。
3. レニン・アンジオテンシン系の作用の一部は、エンドセリンの作用に依存していることが示唆された。
4. アンジオテンシン系亢進が原因と考えられる臓器障害に、内因性の心筋endothelin-1および腎endothelin-2が関与することが示唆された。