

## SHRSPの糖代謝とアンジオテンシン変換酵素阻害

東京大学総括プロジェクト機構 大谷りら、加藤久典 近畿大学農学部食品栄養学科 村上哲男

高血圧症患者における糖尿病の発症頻度は正常血圧者に比べ高く、血圧が上昇するに従い糖耐性が減弱し、高血圧と糖尿病の発症は密接に関係している。大規模臨床試験でアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬の投与は高血圧患者における糖尿病の発症を抑制すること<sup>1)</sup>やアンジオテンシンIIをラットに投与するとインスリン抵抗性が生じること<sup>2)</sup>が報告されており、レニン・アンジオテンシン系(RAS)の抑制は血圧だけでなく糖代謝を改善する作用も期待できる。そこで、脳卒中易発症高血圧自然発症ラット(SHRSP)の糖代謝をSHRSP/Kpoと正常血圧ラットのWKY/Kpoとの比較解析で調べ、ACE阻害剤およびACE阻害作用を持つサーディンペプチドを10週齢のSHRSP/Kpoに4週間投与し、血糖値および血圧におよぼす影響について検討した。

サーディンペプチドはイワシ筋肉をアルカリプロテアーゼにより加水分解し、ODSカラムを用いて分画したものである。得られた分画には18種類のACE阻害ペプチドが同定され、主な作用ペプチドはバリルチロシンVal-Tyr(VY)である<sup>3)</sup>。VYは高血圧ラットSHRで降圧作用、腎臓および大動脈のACE活性を低下させることが報告されている<sup>4)</sup>。本研究でVYを含むサーデンペプチド(1g/kg/day)を飲料水に混合し10週齢のSHRSP/Kpoに与えたところ、血圧は低下した。ACE阻害剤のカプトプリルはサーディンペプチドと同程度の降圧作用を示す用量(8mg/kg/day)をSHRSP/Kpoに与えた。投与終了時、14週齢時の血圧は、未処置群で223±6 mmHgであった。一方、サーディンペプチドおよびカプトプリルを投与した処置群の血圧はそれぞれ210±6 mmHg、207±6 mmHgであった。

14週齢のSHRSP/KpoのACE活性を正常血圧で原系統のWKY/Kpoと比べたところ、大動脈や腸間膜動脈といった血管組織のACE活性はSHRSP/KpoでWKY/Kpoに比べ高値を示した(Fig.1)。カプトプリルおよびサーディンペプチドの投与は血管組織のACE活性を低下させた。一方、血清ACE活性はWKY/Kpoに比べSHRSP/Kpoで低く、カプトプリル投与は血清ACE活性をWKY/Kpoと同程度まで上昇させた。サーディンペプチドを投与してもSHRSP/Kpoの血清ACE活性は変化しなかった。RASは体循環によりアンジオテンシンIIが産生される循環RASと腎臓、血管、脳などの組織特異的に発現調節される組織RASが存在している。循環RASは短期的な調節に作用しており、組織RASは中長期的に血圧や体液量の調節に作用するとともに、血管傷害の発症に関与していると考えられている<sup>5)</sup>。ACE阻害剤を単回投与すると、投与直後の血清ACE活性は低下すると様々な高血圧モデルで報告されている<sup>6)</sup>。一方、慢性的なACE阻害剤の投与は血清のACE活性を低下させないことも報告されている<sup>7)</sup>。ACE阻害剤やサーディンペプチドのSHRSP/Kpoへの投与は大動脈、腸間膜動脈といった組織ACE活性を抑制することで降圧や臓器保護に作用すると考えられた。

14週齢時に経口糖負荷試験(OGTT)を行った。15時間の絶食後、グルコース溶液(2g/kg)を経口投与し、投与前、投与15、30、45、60分後の血糖値および血漿インスリン値を測定した。空腹時のインスリンの分泌量はSHRSP/Kpoで低く、糖負荷に応答したインスリン分泌も著しく減弱していた。Fig.2の如く

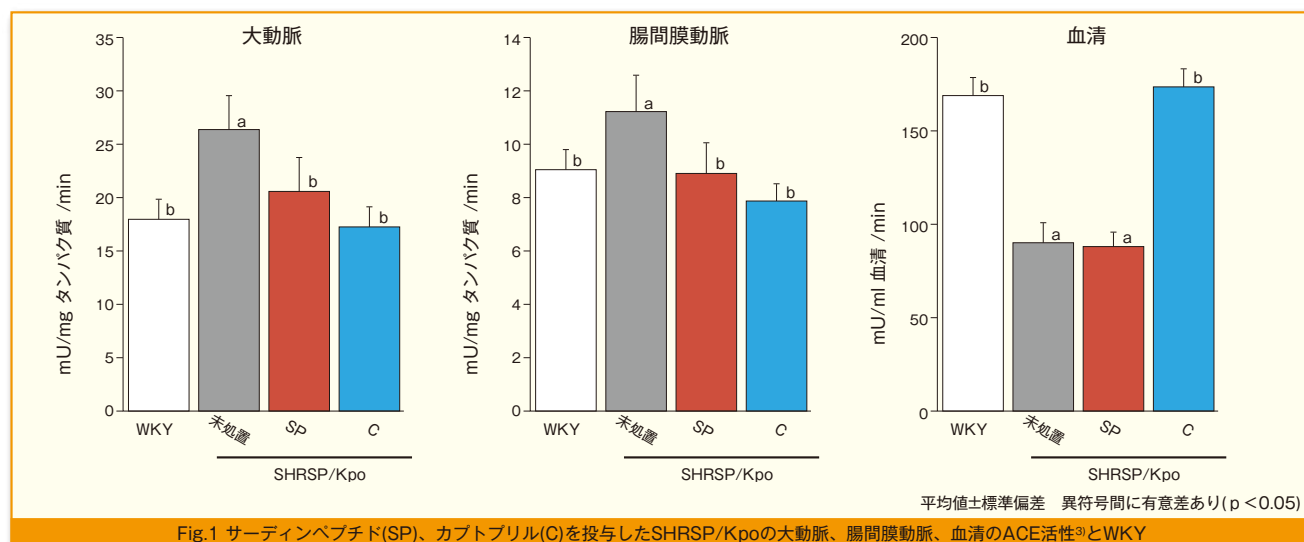


Fig.1 サーディンペプチド(SP)、カプトプリル(C)を投与したSHRSP/Kpoの大動脈、腸間膜動脈、血清のACE活性<sup>3)</sup>とWKY

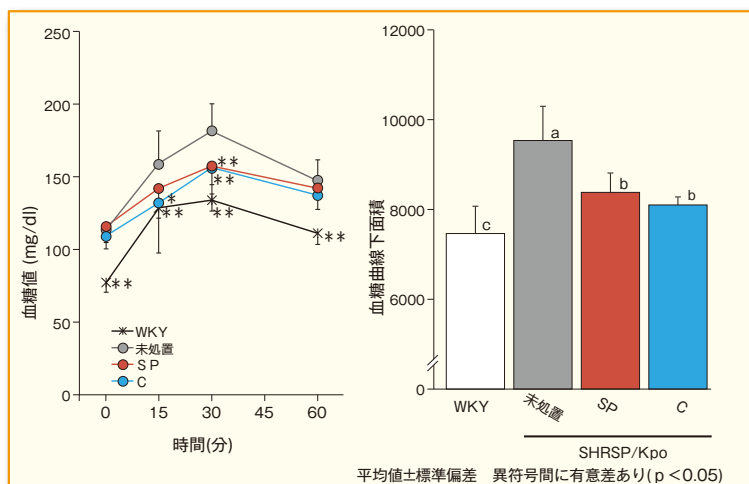


Fig.2 糖負荷後のサーディンペプチド (SP)、カプトプリル (C) を投与した SHRSP の血糖値、血糖曲線下面積 (3)

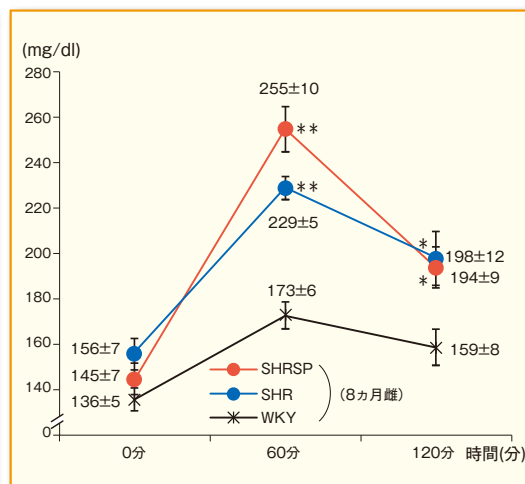


Fig.3 SHRSP 開発当初の耐糖能 (20%グルコース溶液 経口投与) (文献 8 より作図)

SHRSP/Kpoの血糖値は空腹時、糖負荷後ともにWKY/Kpoに比べ高く、SHRSP/Kpoは高血圧症と高血糖を併発していた。また、多くの糖尿病モデルは肥満症と高血糖を併発するが、SHRSP/Kpoは肥満症を発症せずにインスリン分泌能の低下、高血糖を呈した。SHRSPでは開発後早期からSHRと同様WKYに比べ耐糖能の異常が報告されており<sup>8)</sup> (Fig.3)、高血圧症に伴う傷害や遺伝的な要因により糖応答性のインスリン分泌の低下があるのではないかと考えられる。ACE阻害剤のカプトプリルおよびサーディンペプチドの投与はSHRSP/Kpoの糖負荷後の血糖値を低下させた。血糖曲線下面積 (AUC) を比較すると、SHRSP/KpoはWKY/Kpoに比べ高いが、カプトプリルやサーディンペプチドの投与によりAUCは低下した。インスリン分泌はACE阻害剤の投与では変動しなかったため、カプトプリルやサーディンペプチドはSHRSP/Kpoのインスリン抵抗性を改善したものと考えられた。AIIはAT1受容体を介してインスリン受容体基質1 (IRS-1) のチロシンリン酸化を阻害しGLUT4の細胞膜へのトランスロケーションを阻害する。ACE阻害剤やAT1受容体拮抗薬の投与はGLUT4の細胞膜へのトランスロケーション等インスリンシグナリングを改善すると報告されている<sup>9)</sup>。なお、血管拡張剤のヒドララジンは血圧を低下させるが、インスリン抵抗性は改善しないと報告されている<sup>10)</sup>。

SHRSPはヒトの本態性高血圧症および脳卒中の最良の疾患モデル動物として、世界的に評価され成因の解明をはじめ、予防、治療等の研究に広く用いられ多大な成果をもたらした。血圧は遺伝やストレス以外に食塩摂取などの環境因子によって左右されることから、SHRSPを用いて種々の栄養実験が行われてきた。食塩摂取は血圧や脳卒中に増悪的に働き寿命を短縮するのに対し、タンパク質の量や質の改善は脳卒中の発症抑制や延命に有効であることが示され、これらの成果はヒトで疾病予防に生かされている。SHR等疾患モデル共同研究会が継代するIzm系のオリジンである京都大学で開発されたSHRSPやSHRで高血圧症だけでなく高血糖や耐糖能異常が認められているので、代謝システム全体が変化していると考えられた。SHRSPの妊娠中に母ラットを低タンパク質食で飼育すると子の寿命が短縮することや血圧が上昇する前の薬物投与により脳卒中の発症を抑制できることから、高血圧や脳卒中の発症にエピジェネティックな変異が関与していることが想定され、脳血管疾患の成因や予防を考える上でSHRSPを用いた研究成果に期待されるところは大きい。

注：本研究に使用したSHRSP/Kpoは近畿大学医学部病理学研究室より分与を受け農学部で継代したものです。

#### 参考文献

- 1). Officers A, et al., JAMA. 2002; 288:2981-97.
- 2). Folli F, et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999;107(2):133-9.
- 3). Kawasaki T, et al. J Hum Hypertens. 2000;14(8):519-23.
- 4). Matsui T, et al. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2003;30(4):262-5.
- 5). Dzau VJ. Circulation. 1988;77(6 Pt 2):14-13.
- 6). Levens NR, et al. Endocrinology. 1981;108(2):536-44.
- 7). Murakami T, et al. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1994;21(6):453-61.
- 8). Yamori Y, et al., Jpn Circ J. 1978;42:841-847.
- 9). Shiuchi T, et al. A Hypertension. 2004;43(5):1003-10.
- 10). Velliquette RA, J Pharmacol Exp Ther. 2003;307(3):1104-11.