

# WKY と SHRSP の大動脈の内皮性調節における アラキドン酸代謝産物の役割

砂野 哲 松田 恭子 山本 和夫  
佐々木富美子\* 島村 佳一

近畿大学高血圧研究所・\*同薬学部

Involvement of arachidonic acid cascade products in noradrenaline-  
induced contraction of the aorta from WKY and SHRSP

Satoru Sunano, Kyoko Matsuda, Kazuo Yamamoto,  
Fumiko Sasaki\* and Keiichi Shimamura

Research Institute of Hypertension, and \*Faculty of Pharmacy,  
Kinki University, Osaka, Japan

## ABSTRACT

The endothelium controls vascular smooth muscle contractions by releasing contracting (EDCF) and relaxing factors (EDCF). Some of these factors are synthesized from arachidonic acid through the cyclooxygenase pathway. We studied effects of indomethacin, a cyclooxygenase inhibitor on endothelium-dependent contraction and relaxation in the aorta of WKY and SHRSP. Noradrenaline-induced contractions were depressed by indomethacin and the depression was greater in the preparation from SHRSP than that from WKY. L-nitro arginine potentiated the contraction and attenuated the effect of indomethacin. These results suggest that NO is involved in the action of vasoactive arachidonic acid cascade products. The degree of involvement may differ between WKY and SHRSP aorta.

**Key words :** Aorta, WKY, SHRSP, noradrenaline, endothelium-derived contracting factor, arachidonic acid-cascade products

## 緒 言

血管内皮は平滑筋を弛緩,あるいは収縮させる物質を産生し<sup>1</sup>, 血圧調節に関与している. 内皮由来弛緩因子 (EDRF) には NO や PGI<sub>2</sub> などが<sup>2</sup>, 内皮由来収縮因子 (EDCF) にはエンドセリン, PGH<sub>2</sub>, トロンボキサン A<sub>2</sub> などの

関与が考えられている<sup>3,4</sup>.

高血圧自然発症ラットの血管では正常血圧ラットにくらべ内皮依存性弛緩が減弱しており, 高血圧の病態維持との関係が論じられている<sup>5</sup>. この高血圧動物での弛緩の減弱には EDRF の減少や EDCF の増加が示唆されている<sup>6</sup>.

内皮由来の活性物質にはアラキドン酸代謝産

物の関与が大きく、高血圧動物の血管における内皮依存性反応の異常に関与していることが考えられる。

本研究では高血圧ラット大動脈のノルアドレナリン収縮におけるアラキドン酸代謝産物の役割について検討した。アラキドン酸代謝の初段階を触媒する酵素であるサイクロオキシゲナーゼをインドメタシンで抑制してこの経路の役割を検討した。

### 方 法

エーテル麻酔下に16週齢の雄性 SHRSP (血圧 250 mmHg) と WKY (血圧 140 mmHg) から胸部大動脈を摘出し、幅 1 mm の輪状標本作製した。一部の標本では血管内面を擦過して内皮を除去した。これらの標本の内腔に直径 30  $\mu\text{m}$  のタングステン線 2 本を挿入し 37°C の Tyrode 液中で張力 8 mN で伸展し、薬物による張力変化を等尺性に測定した。Tyrode 液の組成は NaCl 137, KCl 5.4,  $\text{CaCl}_2$  2.0,  $\text{MgCl}_2$  1.0,  $\text{NaHCO}_3$  11.9,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  0.4, glucose 5.6 (mM) pH 7.3 で 95%  $\text{O}_2$  と 5%  $\text{CO}_2$  で常時通気した。

ノルアドレナリンで発生させた収縮中に発生させたアセチルコリン弛緩に対して NO 合成阻害剤やアラキドン酸代謝阻害剤の影響を観察した。メチレンブルーを用いた実験は交感神経からのカテコールアミン遊離の影響を除くためグアネチジン存在下に行った。

### 結果および考察

ノルアドレナリン 0.5  $\mu\text{M}$  による収縮は15分後に最大に達し、その後安定した収縮が持続した。内皮除去標本でのノルアドレナリン収縮の大きさは内皮存在標本よりも大きく、内皮の除去による収縮増大の程度は WKY のほうが SHRSP よりも大であった。

ノルアドレナリンによる持続性収縮中にアセチルコリンを作用させると濃度依存性の内皮依存性弛緩がみられた。弛緩の閾値には WKY, SHRSP で差がみられないが、SHRSP におけ

る最大弛緩の大きさは WKY にくらべ減少していた。

インドメタシン 10  $\mu\text{M}$  はノルアドレナリン収縮を軽度に抑制した。その抑制の程度は WKY にくらべ SHRSP で大であった。

インドメタシン存在下でもノルアドレナリン収縮中にアセチルコリンを作用させると弛緩がみられ、その大きさはインドメタシン非存在下にくらべ増大していた。またその増大作用は WKY にくらべ SHRSP において顕著であった。したがって収縮作用をもつアラキドン酸代謝産物の遊離あるいは作用が SHRSP で増加していると考えられる。

NO 合成阻害剤 L-NNA 100  $\mu\text{M}$  はノルアドレナリン収縮を増大させ、その程度は WKY にくらべ SHRSP で小であった。L-NNA 存在下ではインドメタシンはノルアドレナリン収縮を抑制しなかった。ノルアドレナリン収縮中にみられたアセチルコリンによる弛緩は L-NNA により完全に消失した。この効果はインドメタシン存在でもみられ L-NNA はアセチルコリンの弛緩作用を抑制した。

内皮から遊離した NO は平滑筋細胞のグアニレートサイクラーゼを活性化して cGMP の産生を高め平滑筋を弛緩させると考えられている。この cGMP 産生を抑制するメチレンブルーはノルアドレナリン収縮を増大させた。またメチレンブルー存在下ではインドメタシンはノルアドレナリン収縮を抑制しなかった。したがって NO は cGMP 産生を介しインドメタシンの収縮抑制作用、すなわちサイクロオキシゲナーゼの EDCF 産生に関与していると考えられる。NO とアラキドン酸代謝産物の相互作用に関する報告があり<sup>7-9</sup>、本研究においても、NO, cGMP 産生抑制剤とサイクロオキシゲナーゼ抑制剤の効果の間に相互作用が観察され、NO の産生、遊離または作用にアラキドン酸代謝産物の関与している可能性が示唆される。

PGH<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub> などのアラキドン酸代謝産物は内皮依存性収縮物質としてノルアドレナリン収縮の増強に関与していると考えられる。今回

の研究により SHRSP では WKY にくらべ内皮由来の NO の減少とアラキドン酸代謝産物の作用の増加があり高血圧に関与していることが示唆された。またこれらの物質の血管収縮への関与の程度は WKY と SHRSP では異なる。

#### 文 献

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980 ; 88 : 373-376.
2. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987 ; 327 : 524-533.
3. Ito T, Kato T, Iwama Y, Muramatsu M, Shimizu K, Asano H, Okumura K, Hashimoto H, Satake T. Prostaglandin H<sub>2</sub> as an endothelium-derived contracting factor and its interaction with endothelium-derived nitric oxide. *J Hypertension* 1991 ; 9 : 729-736.
4. Luscher TF, Boulanger CM, Dohi Y, Yang Z. Endothelium-derived contracting factors. *Hypertension*. 1992 ; 19 : 117-130.
5. Sunano S, Osugi S, Shimamura K. Blood pressure and impairment of endothelium-dependent relaxation in spontaneously hypertensive rats. *Experientia* 1989 ; 45 : 705-708.
6. Luscher TE, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent contractions to acetylcholine in the aorta of the spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1986 ; 8 : 344-348.
7. Doni MS, Whittle BJR, Palmer RMJ, Moncada S. Actions of nitric oxide on the release of prostacycline from bovine endothelial cell culture. *Eur J Pharmacol* 1988 ; 151 : 19-25.
8. Tesfamariam B. Selective impairment of endothelium-dependent relaxations by prostaglandin endoperoxide. *J Hypertension* 1994 ; 12 : 41-47.
9. Auch-Schwelk W, Katusic ZS, Vanhoutte PM. Nitric oxide inactivates endothelium-derived contracting factor in the rat aorta. *Hypertension*. 1992 ; 19 : 442-445.