

SHRSP の摘出腎動脈におけるカルシトニン 遺伝子関連ペプチドの弛緩作用

西村 芳卓 高 玉 敬 吉田 和美
内田 隆久 二見 国彦 鈴木 有朋

近畿大学医学部薬理学教室

Relaxant response of isolated renal arteries to calcitonin
gene-related peptide in SHRSP

Yoshitaka Nishimura, Yujing Gao, Kazumi Yoshida,
Takahisa Uchida, Kunihiko Futami and Aritomo Suzuki

Department of Pharmacology, Kinki University
School of Medicine, Osaka Japan

ABSTRACT

Relaxant response to calcitonin gene-related peptide (CGRP) on renal arteries was markedly increased in SHRSP when compared to WKY. CGRP-induced relaxation was not affected by mechanical removal of the endothelium in either group. Although the enhanced CGRP-induced relaxation was found in SHR, the degree of relaxation was greater in SHRSP than in SHR. The relaxation induced by forskolin, dibutyryl cAMP, and 3-isobutyl-1-methylxanthine did not differ between WKY and SHRSP. The CGRP-induced relaxation in both WKY and SHRSP was not inhibited by pretreatment with glibenclamide. Thus, one possible explanation for the enhanced CGRP-induced relaxation found in the renal artery of SHRSP is the increased sensitivity of CGRP receptors.

Key words : SHRSP, Calcitonin gene-related peptide, Relaxation, Renal artery, Endothelium

緒 言

カルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide, CGRP) は血管拡張作用を有しており, 免疫組織学的研究により脳血管や末梢血管の壁周囲に CGRP 含有神経線維の存在が示されるに至り, 循環調節における役割が注目されている^{1,2}.

以前の報告^{3,4} でわれわれは, SHRSP の脳底動脈では CGRP による弛緩反応が WKY のそれに比し著しく増大していることを示した. 今回は, SHRSP の腎動脈において CGRP に対する反応性が変化しているかどうかについて検討した.

実験方法

実験には、近畿大学医学部第1病理学教室より分与をうけ、当教室で継代飼育している雄性で6カ月齢のSHRSPおよびWKYを用いた。また一部の実験においては、近畿大学医学部第1病理学教室より分与をうけた雄性で6カ月齢のSHRを使用した。

ラットをpentobarbital (40 mg/kg, i.p.) 麻酔後、腎臓を取り出し、腎臓内の動脈(直径0.2-0.3 mm)を摘出し、長さ1 mmのリング状標本を作製した。標本は以前の報告^{3,4}と同様の装置内にセットし、張力の変化を等尺性に記録した。内皮細胞除去標本は、血管内腔にステンレス棒を入れ、内膜を擦ることにより作製した。栄養液(Krebs-Henseleit液)は37°Cに加温し、絶えず95% O₂-5% CO₂混合ガスを通気した。標本には200 mgの静止時張力を負荷し、90分間安定させた後、実験を開始した。

弛緩反応の観察は、標本をnoradrenaline (ED₈₀)で収縮させ、収縮反応が安定した後、各薬物を累積的に投与することにより行った。結果はpapaverine (10⁻⁴ M)による弛緩反応を100%として表した。

結果および考察

ラット腎動脈正常標本では、CGRPにより用量依存的な弛緩反応が見られ、弛緩の程度はWKY<SHR<SHRSPの順で大であった(図1A)。またSHRSPおよびWKYの腎動脈におけるCGRPの弛緩反応は、内皮細胞を剝離しても影響を受けなかった(図1B)。

一方、acetylcholine (10⁻⁵ M)による弛緩反応はSHRSPで61.8±5.3% (n=5)、WKYで55.5±4.9% (n=5)であり、両群間に有意な差は見られなかった。内皮細胞除去標本ではacetylcholineによる弛緩反応は見られなかった。

次に、cAMP関連薬物による弛緩作用をSHRSPとWKYの腎動脈の間で比較検討した(図2)。

Adenylate cyclaseの活性化薬であるforskolin、cAMP類似薬であるdibutyl cAMPならびにphosphodiesterase阻害薬である3-isobutyl-1-methylxanthine (IBMX)による弛緩反応は、いずれもSHRSPとWKYとの間で差は見られなかった。

また、WKYならびにSHRSPの腎動脈のCGRPによる弛緩反応は、ATP-sensitive K⁺

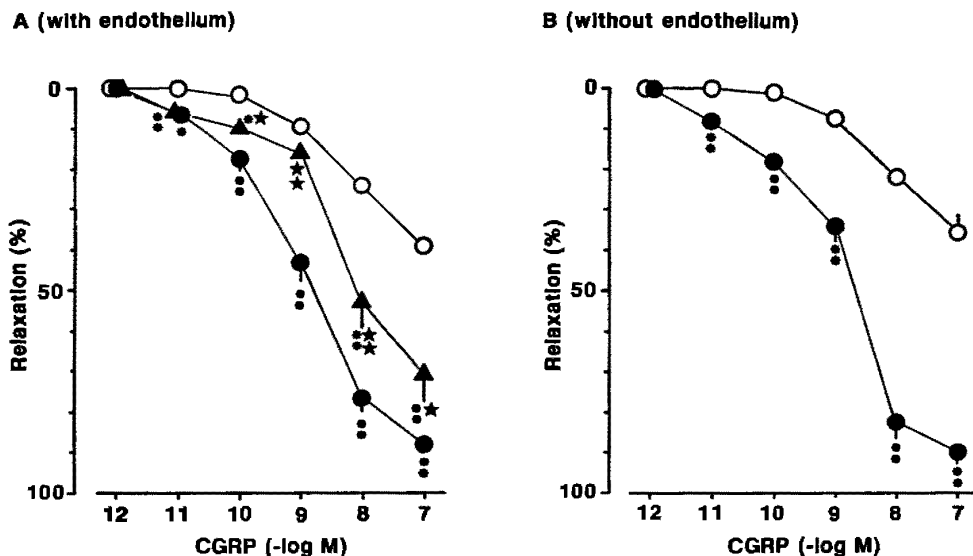


Fig. 1 Relaxant effects of CGRP on renal arteries from WKY (○), SHR (▲), and SHRSP (●). Each point is the mean of 5 experiments. Vertical lines represent the S. E. M. *P<0.05 and **P<0.01, compared with WKY, and *P<0.05 and **P<0.01, compared with SHRSP (Newman-Keuls' test).

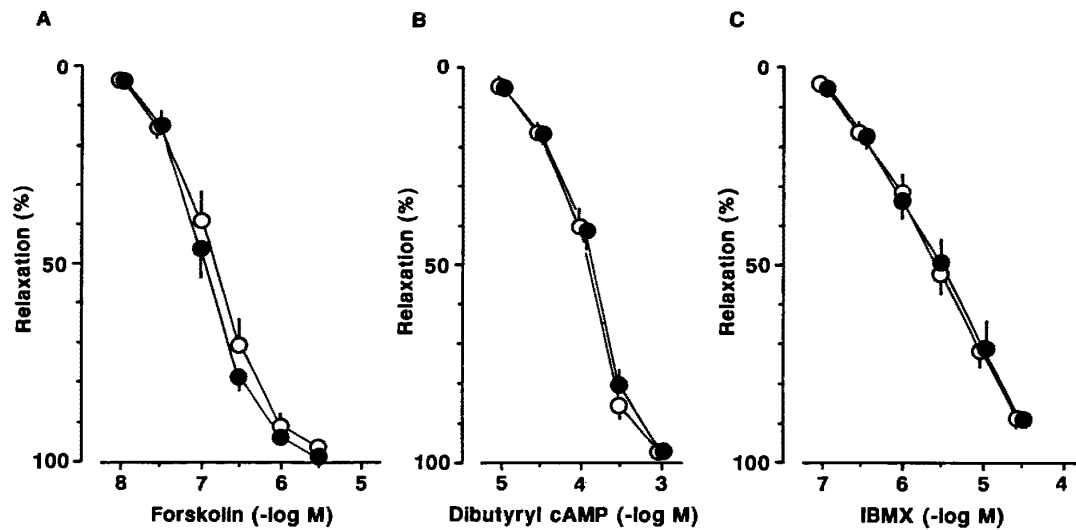


Fig. 2 Relaxant effects of forskolin(A), dibutyryl cAMP (B), and IBMX(C) on intact renal arteries from WKY (○) and SHRSP (●). IBMX, 3-isobutyl-1-methylxanthine. Each point is the mean of 5 experiments. Vertical lines represent the S. E. M.

channel blocker である glibenclamide (10^{-6} M) を20分間 前処置しても 影響を受けなかった。

CGRP は血管平滑筋においてその特異的レセプターに結合し, adenylate cyclase 活性を上昇させ, 細胞内 cAMP 濃度を増加させることにより弛緩反応を引き起こすことが知られている⁵⁻⁹。さらに, ウサギ腸間膜動脈における CGRP の弛緩反応には ATP-sensitive K^+ channel の活性化が関与していることが報告¹⁹されている。しかし, 今回の実験結果より, SHRSP の腎動脈で見られた CGRP による弛緩反応の増大は, cAMP を介する弛緩機構の変化によるものではないことが示唆される。またラット腎動脈の CGRP による弛緩反応には, ATP-sensitive K^+ channel は関与していないと考えられる。

近年, CGRP はラット腸間膜動脈において非コリン非アドレナリン作動性神経の伝達物質である可能性が示されている^{11,12}。さらに SHR の腸間膜動脈では, 電気刺激による CGRP の遊離量が WKY に比し減少しており, 外因性に投与した CGRP に対する反応性は, WKY に比し増大していることが報告^{13,14}されている。従って, SHRSP の腎動脈で見られた CGRP に対する反応性の増大は, CGRP の遊離量減少

に基づく CGRP レセプターの感受性増大によるという可能性が推察される。また, SHR より血圧が高い SHRSP の腎動脈の方が CGRP に対する反応性増大の程度が大きいことは, 血圧調節における CGRP の役割を考える上で非常に興味深い。今後, CGRP と高血圧との関係について詳細な検討を加えたい。

文 献

- Wharton J, Gulbenkian S. Peptides in the mammalian cardiovascular system. *Experientia* 1987; 43: 821-832.
- Mione MC, Ralevic V, Burnstock G. Peptides and vasomotor mechanisms. *Pharmacol Ther* 1990; 46: 429-468.
- 西村芳卓, 鈴木有明, 高野照起, 菱田守彦, 内田隆久, 二見国彦. SHRSP の脳底動脈における calcitonin gene-related peptide の弛緩作用. *近畿大医誌* 1992; 17(補冊): 21-24.
- Nishimura Y, Usui T, Suzuki A, Kajimoto N, Yamanishi Y. Relaxant response of isolated basilar arteries to calcitonin gene-related peptide in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Japan J Pharmacol* 1992; 59: 333-338.
- Edvinsson L, Fredholm BB, Hamel E, Jansen I, Verrecchia C. Perivascular peptides relax cerebral arteries concomitant with stimulation of cyclic adenosine monophosphate accumulation or release of an endothelium-derived relaxing

- factor in the cat. *Neurosci Lett* 1985 ; 58 : 213-217.
6. Kubota M, Moseley JM, Butera L, Dusting GJ, MacDonald PS, Martin TJ. Calcitonin gene-related peptide stimulates cyclic AMP formation in rat aortic smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1985 ; 132 : 88-94.
 7. Shoji T, Ishihara H, Ishikawa T, Saito A, Goto K. Vasodilating effects of human and rat calcitonin gene-related peptides in isolated porcine coronary arteries. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1987 ; 336 : 438-444.
 8. Hirata Y, Takagi Y, Takata S, Fukuda Y, Yoshimi H, Fujita T. Calcitonin gene-related peptide receptor in cultured vascular smooth muscle and endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1988 ; 151 : 1113-1121.
 9. Edwards RM, Stack EJ, Trizna W. Calcitonin gene-related peptide stimulates adenylate cyclase and relaxes intracerebral arterioles. *J Pharmacol Exp Ther* 1991 ; 257 : 1020-1024.
 10. Nelson MT, Huang Y, Brayden JE, Hescheler J, Standen NB. Arterial dilations in response to calcitonin gene-related peptide involve activation of K^+ channels. *Nature* 1990 ; 344 : 770-773.
 11. Kawasaki H, Takasaki K, Saito A, Goto K. Calcitonin gene-related peptide acts as a novel vasodilator neurotransmitter in mesenteric resistance vessels of the rat. *Nature* 1988 ; 335 : 164-167.
 12. Fujimori A, Saito A, Kimura S, Watanabe T, Uchiyama Y, Kawasaki H, Goto K. Neurogenic vasodilation and release of calcitonin gene-related peptide (CGRP) from perivascular nerves in the rat mesenteric artery. *Biochem Biophys Res Commun* 1989 ; 165 : 1391-1398.
 13. Kawasaki H, Saito A, Takasaki K. Age-related decrease of calcitonin gene-related peptide-containing vasodilator innervation in the mesenteric resistance vessel of the spontaneously hypertensive rat. *Circ Res* 1990 ; 67 : 733-743.
 14. Kawasaki H, Saito A, Takasaki K. Changes in calcitonin gene-related peptide (CGRP)-containing vasodilator nerve activity in hypertension. *Brain Res* 1990 ; 518 : 303-307.