

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	総合医療・健康科学領域 プロテオソーム解析学教育分野 氏名 金澤 佐知子
(論文題目)	
中枢移行性アンジオテンシン変換酵素阻害剤投与によるラット脳内ペプチド性物質のプロファイリング	
<p>アンジオテンシン変換酵素 (ACE) はレニン-アンジオテンシン系 (RAS) において血圧調節機構に関わる重要な酵素である。2007 年、米国老年医学会において Sink らにより中枢移行性 ACE 阻害剤 (ACEI) は、非中枢移行性 ACEI と比較し認知機能の低下を遅らせるとの報告がなされたが、その機序は現在まで明らかにされていない。従来より記憶保持機構には脳内の海馬に強く発現しているアンジオテンシンⅣ受容体 (AT4) が深く関わっていることが報告されており、Albiston らは AT4 が活性中心に Zn^{2+} を有する insulin-regulated aminopeptidase (IRAP) であることを明らかにしている。ACE またはペプチダーゼ活性を有する IRAP は、脳内において何らかのペプチドを代謝調節し記憶保持機構に関与している可能性があることから、本研究では中枢移行性 ACEI による記憶保持亢進の機序を解明することを目的とし、記憶保持機構に関与するペプチド性物質の検索を行った。</p> <p>中枢移行性 ACEI (captopril)、非中枢移行性 ACEI (imidapril) およびアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 (losartan) 投与ラットの記憶保持能は海馬での記憶保持の解析に優れているとされるモーリス水迷路法により評価した。Captopril 投与群ではコントロール群と比較して濃度依存的に記憶保持改善効果が認められたが、imidapril および losartan 投与群では認められなかった。脳内ペプチドの発現変化は HPLC 法および TOF-MS 法を用いて検索した。HPLC 法では、captopril 投与群において濃度依存的に発現するピークが保持時間約 26 分に検出されたが、その他に明らかな発現変化を認めるピークは検出されなかった。TOF-MS 法では、captopril 投与群で特異的に発現が亢進するペプチドを多数検出できたが、その多くは質量数 3,000 以下であった。なおこれらの質量数はすべて一価イオンとして検出されたことから、すべて物質固有の質量数を反映していた。検出した質量数は、ACE が分解するペプチド (angiotensin I、bradykinin、LH-RH、substance P、β-neoendorphin、neuromedin B、neuromedin C、LVV-hemorphin-7、amyloid β protein) や IRAP の基質と考えられている vasopressin とは異なる値を示した。</p> <p>モーリス水迷路法による記憶保持能の解析では、RAS 阻害剤の中でも中枢移行性 ACEI である captopril のみで濃度依存的に記憶保持能の亢進が認められ、Sink らの報告を裏付ける結果となった。一方、今回の検討では、脳内 ACE および IRAP のそれぞれの内在性基質である LVV-hemorphin-7 および vasopressin、あるいは ACE の基質と考えられている他のペプチドの発現変化を確認することはできなかった。しかしながら、Hayakari らは captopril 投与ラット全脳において LVV-hemorphin-7 濃度が上昇することを報告している。今回用いた分析法では LVV-hemorphin-7 は検出限界以下であった可能性も考えられ、captopril 投与による記憶保持能の亢進効果に LVV-hemorphin-7 が重要な役割を演じている可能性は否定できない。また、脳内には ACE や IRAP 以外にも活性中心に Zn^{2+} を有するメタロプロテアーゼや ACE と類似の基質特異性を示す中性エンドペプチダーゼが存在することが報告されている。酵素の活性中心に存在する Zn^{2+} とキレートを形成する captopril はこれらの酵素の活性を抑制することが推定される。今回得られた質量数</p>	

3,000 以下の多くの物質は、captopril により阻害されたメタロプロテアーゼの内在性基質の可能性がある。

本研究において検討した内容は、中枢移行性 ACEI による記憶保持能改善効果の機序を解明する上で重要と考えられる。なお、今後 ACE および IRAP の内在性基質の特定を行い、記憶保持能保持機構に関わるペプチド性物質を明らかにする予定である。

※1 乙の場合、〇〇領域〇〇教育研究分野にかえて、所属の〇〇講座を記入すること。

※2 論文題目が英文の場合は（ ）内に和訳を付記すること。