

申請者領域・氏名	総合医療・健康科学領域 プロテオソーム解析学教育研究分野 金澤 佐知子
指導教授氏名	早狩 誠
論文審査担当者	主 査 上野 伸哉 副 査 若林 孝一、廣田 和美
<p>(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>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>&lt;目的&gt;angiotensin 変換酵素阻害剤(ACEI)は、高血圧治療薬として用いられてきた。近年、中枢移行性 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。そこで、中枢移行性 ACEI (captopril) 投与による脳内ペプチド発現変化を解析することにより、ACEI の認知機能低下改善にかかわる記憶保持機構に関与するペプチド性物質の探索を行った。</p> <p>&lt;方法および結果&gt;①中枢移行性 ACEI (captopril)、非中枢移行性 ACEI (imidapril) 及び angiotensin II 受容体拮抗剤 (losartan) による、ラットの記憶保持機能を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 及び losartan 投与群では認められなかった。②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。Captopril 投与によりラット脳サンプル中に特異的に発現増加するペプチドは主に質量数 3,000 以下のものを多数見出した。しかしながら、これらペプチドは、ACE が分解するペプチド (angiotensin I, bradykinin, LH-RH, substanceP 等) や insulin-regulated aminopeptidase (IRAP) の基質候補である vasopressin とは一致しなかった。</p> <p>&lt;考察&gt;水迷路の記憶保持に関わる海馬において、angiotensin, angiotensin IV 受容体 (AT4) が存在し、保持機構に関わっている。また AT4 は IRAP であることが判明し、ACE と同様ペプチダーゼ活性を持つ。今回の captopril 投与による増加ペプチドは ACE, IRAP の分解ペプチド候補とは異なるため、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と考えられた。</p> <p>今回の研究は、中枢移行性 ACEI の記憶保持改善効果の機構解明に新たなアプローチを示し、その発展に貢献する内容であり、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌名	弘前医学