

## 第 94 回関西実験動物研究会

### 実験動物と薬効評価

## 2. アンジオテンシン II 抑制薬の新しい薬効の発見

宮崎瑞夫（大阪医科大学薬理学教室）

アンジオテンシン II (AngII) は、内因性生理活性物質の一つであり、8 個のアミノ酸からなるペプチドである。その生理、病態生理作用は、初めは血圧維持、高血圧の病因として理解されていたが、現在では極めて多様な作用が知られるようになってきた。その一部を、実験病態モデル動物を用いた我々の成績で紹介したい。

AngII の産生機構としては、レニン-アンジオテンシン系が古くから知られているが、この系が血液循環系を舞台に働くのに対して、組織においても独自の産生系が存在することが判明した。しかも、これにはアンジオテンシン変換酵素 (ACE) を介するものとキマーゼを介するものの二つの経路が存在する。特に、キマーゼは、肥満細胞で産生されており、従来の概念を全く逸脱するものであった。

ACE を介するものは、高血圧、動脈硬化の病因として働いている。キマーゼを介する AngII 産生は血管の肥厚に関与しており、拡張術後の冠動脈の再狭窄や、冠動脈へ移植した静脈の狭窄、透析の為の動静脈シャントの狭窄、人工血管の易狭窄性などの原因である。また、心筋梗塞においては、致死性の不整脈を誘発する。心筋症においては、心筋の線維化を誘導する。

さらに、AngII を介さないキマーゼの作用も明らかになってきた。その一つは術後の組織癒着であり、大動脈瘤の進展作用である。

昨今の研究には、分子生物学的手法を用いた病態機序解明の研究が主流となっており、遺伝子改変のマウスで総てが語られる傾向にある。しかし、ここに示す成績は、従来の実験動物モデルを用いて従来の研究法で得られた AngII の病態生理学的意義を、その産生経路別に示した成績である。また、薬物、ここでは AngII の作用抑制に関わる薬物を、単に治療手段として捉えるだけでなく、生体機能の解明の手段として用いた成績でお目に掛ける。

実験動物学の意義を考える上に、いささかなりとも参考になれば幸いである。