

# noradrenaline の昇圧反応は captopril で抑制される — bradykinin B<sub>2</sub> 受容体を介する nitric oxide 産生増加の関与 —

湊口信也\*, 伊藤裕康\*\*, 横山仁美\*  
越路正敏\*, 宇野嘉弘\*, 藤原久義\*

## 要 旨

【目的】captoprilはnoradrenaline (NA) による昇圧反応を抑制する。この抑制効果のメカニズムを検討することにある。

【対象と方法】Sprague-Dawley rat を用い、ペントバルビタール麻酔、人工呼吸下に、右眼より脊椎管に pithing rod を挿入し、pithed rat を作製した。下記の薬剤投与前後に、NA (0.1, 0.2, 0.5, 1, 2  $\mu$ g/kg) に対する血圧上昇量の dose-response curve を2度描いた。

1) saline (n=5), 2) angiotensin II 受容体遮断剤, losartan (1 mg/kg, n=6), 3) ACE 阻害剤, captopril (1 mg/kg, n=6), 4) bradykinin B<sub>2</sub> 受容体遮断剤, Hoe 140 (1 mg/kg) + captopril (1 mg/kg, n=7), 5) NO 合成阻害剤, L-NAME (10 mg/kg) + captopril (1 mg/kg, n=6), 6) prostaglandin 合成阻害剤, indomethacin (5 mg/kg) + captopril (1 mg/kg, n=6)。

【結果】1) captopril は NA に対する昇圧反応を抑制した。2) losartan は NA に対する昇圧反応を抑制しなかった。3) Hoe 140 の前処置は captopril による NA の昇圧抑制作用を消失せしめた。4) L-NAME の前処置は captopril による NA の昇圧抑制作用を消失せしめた。5) indomethacin の前処置は captopril による NA の昇圧抑制作用に影響を与えなかった。

【結論】captopril の noradrenaline に対する昇圧反応の抑制は、captopril → bradykinin の増加 →

bradykinin B<sub>2</sub> 受容体の刺激 → nitric oxide 産生増加 → noradrenaline の昇圧抑制という機序が推定され、prostaglandin の関与はないことが示唆された。

## 緒 言

交感神経末端には angiotensin II 受容体が存在し、この受容体を刺激することにより、noradrenaline 遊離は促進される<sup>1)</sup>。captopril は、angiotensin I から angiotensin II への変換を阻害することにより、angiotensin II が減少し、angiotensin II による直接的な昇圧を抑制するとともに、交感神経末端 angiotensin II 受容体を介する noradrenaline 遊離を抑制することにより、血圧を低下せしめる<sup>2)</sup>。しかし、captopril による降圧は、これらの機序の他に、noradrenaline に対する血管反応性低下作用<sup>3)</sup>が知られているが、そのメカニズムについては未だ明らかにされていない。一方、captopril は、bradykinin の分解酵素すなわち bradykinin-degrading kinase II であり、この作用により bradykinin 蓄積増大がもたらされ、結果として nitric oxide 産生増加のもたらされることが報告されており<sup>4,5)</sup>、このメカニズムにより、captopril が noradrenaline の血管反応性低下を引き起こしている可能性が考えられる。本研究の目的は、captopril によってもたらされる noradrenaline に対する血管反応性の低下に、bradykinin と nitric oxide が関与しているか否かを明らかにすることである。

## 対象と方法

### pithed rat の作製

体重200–300gの雄 Sprague-Dawley rat を用い、ペントバルビタール (1 mg/kg) 腹腔内投与によ

\*岐阜大学医学部第二内科

\*\*澤田病院

る麻酔後、気管切開、人工呼吸 (frequency 60回/分, tidal volume 2 ml/100g) 下に、右頸動脈にポリエチレンチューブを挿入、圧トランスデューサー (p2310; American Gould Co., Ltd.) に接続して、平均血圧を記録し、また右頸静脈に挿入したポリエチレンチューブを薬剤投与ルートとした。pithed rat は、直径約1.5 mmの先端5 cm以外をエナメルコーティングした stainless steel rod を右眼窩から刺入し、脊椎管内を尾骨まで挿入することにより、脊髄を破壊して作製した。

### ノルアドレナリン静注による血圧反応

pithed rat に下記の薬剤のいずれかを静注し、その前後にてノルアドレナリン (0.1, 0.2, 0.5, 1, 2  $\mu$ g/kg) を bolus (各0.1 ml) で静注し、平均血圧上昇量を求め、用量-血圧反応曲線を描いた。

- 1) saline (n = 5)
- 2) angiotensin II 受容体遮断剤, losartan (1 mg/kg, n = 6)
- 3) angiotensin converting enzyme (ACE) 阻害剤, captopril (1 mg/kg, n = 6)
- 4) bradykinin B2 受容体遮断剤, Hoe140 (1mg/kg) + captopril (1mg/kg, n = 7)
- 5) nitric oxide synthase (NOS) 阻害剤, N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) (10 mg/kg) + captopril (1 mg/kg, n = 6)
- 6) prostaglandin 合成阻害剤, indomethacin (5 mg/kg) + captopril (1 mg/kg, n = 6)

### 統 計

値はすべて平均値±SE で表示した。血圧反応曲線の相違は、各群の first curve と second curve の mean difference を、saline 群の first curve と second curve の mean difference をコントロールとして比較し、ANOVA にて overall difference を検討した。2 群間の比較は Student's t-test を用いて行い、 $p < 0.05$  をもって統計学的に有意とした。

### 結 果

薬剤による平均血圧の変化

Table 1 に各薬剤投与前後の平均血圧を示した。薬剤投与前の平均血圧は各群間で差を認めなかったが、各薬剤投与により平均血圧は、各群とも同

程度に有意の低下を認めた。

**Table 1.** Baseline Mean Blood Pressure Before and After Administration of Drugs in Each Group

Saline (n = 5)	Mean ± SE (mmHg)	
Control	43.2 ± 2.6	N.S.
Saline	46.8 ± 3.4	
Losartan (1mg/kg, n = 6)		
Control	40.9 ± 3.2	p < 0.01
Losartan	31.5 ± 2.7	
Captopril (1mg/kg, n = 6)		
Control	43.4 ± 2.9	p < 0.01
Captopril	33.4 ± 3.1	
Hoe 140 (1mg/kg) + Captopril (1mg/kg, n = 7)		
Control	40.4 ± 2.8	p < 0.05
HOE 140 + Captopril	35.5 ± 2.4	
L-NAME (10mg/kg) + Captopril (1mg/kg, n = 6)		
Control	39.2 ± 2.1	p < 0.01
L-NAME + Captopril	33.2 ± 2.8	
Indomethacin (5mg/kg) + Captopril (1mg/kg, n = 6)		
Control	41.5 ± 4.1	p < 0.01
Indomethacin + Captopril	29.8 ± 3.0	

N.S.; No Significant

### ノルアドレナリン静注による血圧反応

図 1 A は、saline, losartan, captopril 投与前後の noradrenaline による平均血圧増加量の用量-作用曲線を描いたものである。図 1 B は、noradrenaline による平均血圧増加量の first curve と second curve (図 1 A) の mean difference を描いたものである。noradrenaline による昇圧反応は losartan によって影響を受けなかったが、captopril 投与によって抑制された。

図 2 A は saline, Hoe 140 + captopril 投与前後の用量-作用曲線を、また、図 2 B は、noradrenaline による平均血圧増加量の first curve と second curve の mean difference を描いたものである。bradykinin B 2 受容体遮断剤である Hoe 140 の前処置により、captopril による noradrenaline 昇圧反応の抑制 (図 1) は完全に阻止された。

図 3 A は、saline, indomethacin + captopril, L-NAME + captopril 投与前後の用量-作用曲線を示し、図 3 B は、noradrenaline による平均血圧増加量の first curve と second curve の mean difference を描いたものである。Prostaglandin 合成阻害剤である indomethacin の前処置によって、captopril に

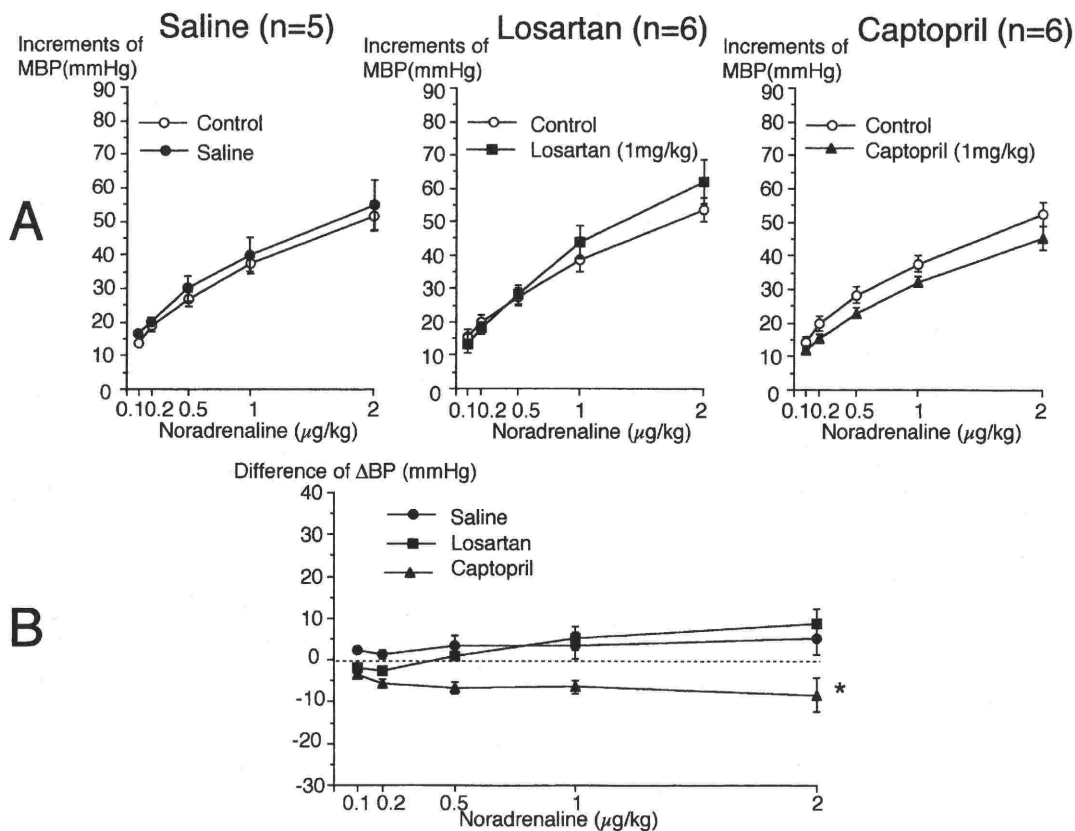


図 1

A: saline, losartan, captopril 投与前後の noradrenaline に対する平均血圧増加量

B: noradrenaline に対する平均血圧増加量の first curve と second curve の mean difference

\*:  $p < 0.01$  vs the saline group

よる noradrenaline の昇圧反応抑制効果は影響を受けなかった。しかし、nitric oxide 合成阻害剤である L-NAME 前投与によって、captopril による noradrenaline の昇圧反応抑制効果は阻止された。

## 考 案

pithed rat モデルは、pithing rod によって脳と脊髄を破壊した除神経状態であるため、このモデルにおける noradrenaline の昇圧反応は、中枢神経を介した圧反射、交感神経末端各種受容体を介した noradrenaline 遊離調節などによる修飾を受けることはなく、薬剤の“直接的”な血管反応性をみることができる。本研究で、rat に対して用いた captopril の量 1 mg/kg は、臨床用量よりも多量であるが、rat においては renin-angiotensin 系を完

全にブロックする量であるためこの量を用いた。

本研究において、noradrenaline による昇圧反応は captopril で抑制され、この抑制効果は、bradykinin B<sub>2</sub> 受容体遮断剤である Hoe 140, nitric oxide 合成阻害剤である L-NAME で阻止されたが、prostaglandin 合成阻害剤である indomethacin によっては阻止されなかった。captopril によって noradrenaline による昇圧反応が抑制されることは知られていた<sup>3)</sup>が、そのメカニズムは推定の域をでなかった。一方、イヌ摘出大腿動脈を用いた検討にて、captopril は内因性 bradykinin を介し、prostanoids と nitric oxide を内皮から遊離させることにより動脈を拡張させることが報告されており<sup>6)</sup>、captopril による noradrenaline の昇圧反応抑制には、同様のメカニズムが関与していることが

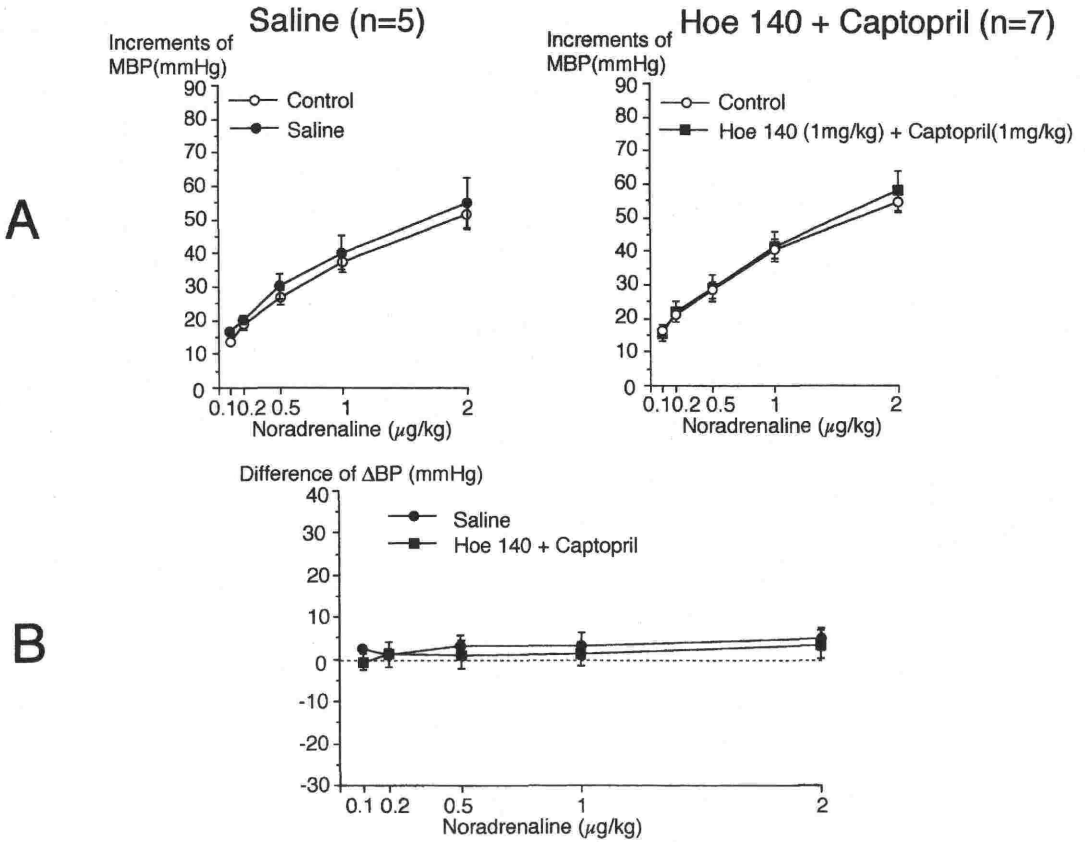


図 2

A : saline, Hoe 140+ captopril 投与前後の noradrenaline に対する平均血圧増加量

B : noradrenaline に対する平均血圧増加量の first curve と second curve の mean difference

推定される。すなわち、ACE 阻害剤による bradykinin の増加<sup>4)</sup>と、bradykinin による prostacyclin, nitric oxide の産生促進<sup>5~7)</sup>、これらの血管拡張作用による noradrenaline の昇圧反応抑制が考えられる。本研究において、1) captopril で抑制された noradrenaline の昇圧反応は、bradykinin B 2 受容体遮断剤の Hoe140 で消失し、captopril による noradrenaline 昇圧反応抑制作用は、bradykinin B 2 受容体を介すること、2) nitric oxide 合成阻害剤の L-NAME により、captopril による noradrenaline 昇圧反応抑制効果が消失し、この抑制効果には nitric oxide が関与していること、3) prostaglandin 合成阻害剤の indomethacin は、captopril による noradrenaline 昇圧反応抑制効果に影響を与えることはなく、この抑制効果には prostaglandin の関与のないことが示された。この

成績は、captopril による noradrenaline の昇圧反応抑制機序として、captopril によって bradykinin が増加、bradykinin B 2 受容体への刺激が増大し、nitric oxide 産生の亢進が生じ、nitric oxide の血管拡張作用が noradrenaline の血管収縮作用を減弱させているということを示唆している。しかしながら、本研究と異なり、SHR を用いた pithed モデルにおいて、ACE 阻害剤 (perindopril, 8 日間経口投与) は、電気刺激による昇圧反応を抑制するが、この抑制効果は選択的 bradykinin B 2 受容体遮断剤 (icatibant) によって減弱することではなく、この昇圧反応抑制に内因性 bradykinin は関与していないとする報告<sup>8)</sup>を認める。この相違の理由として、病態の差 (SHR vs Sprague-Dawley rat)、昇圧反応誘発法の差 (電気刺激 vs noradrenaline 静注)、薬物投与方法の差 (経口 vs 静注)、投与期間の

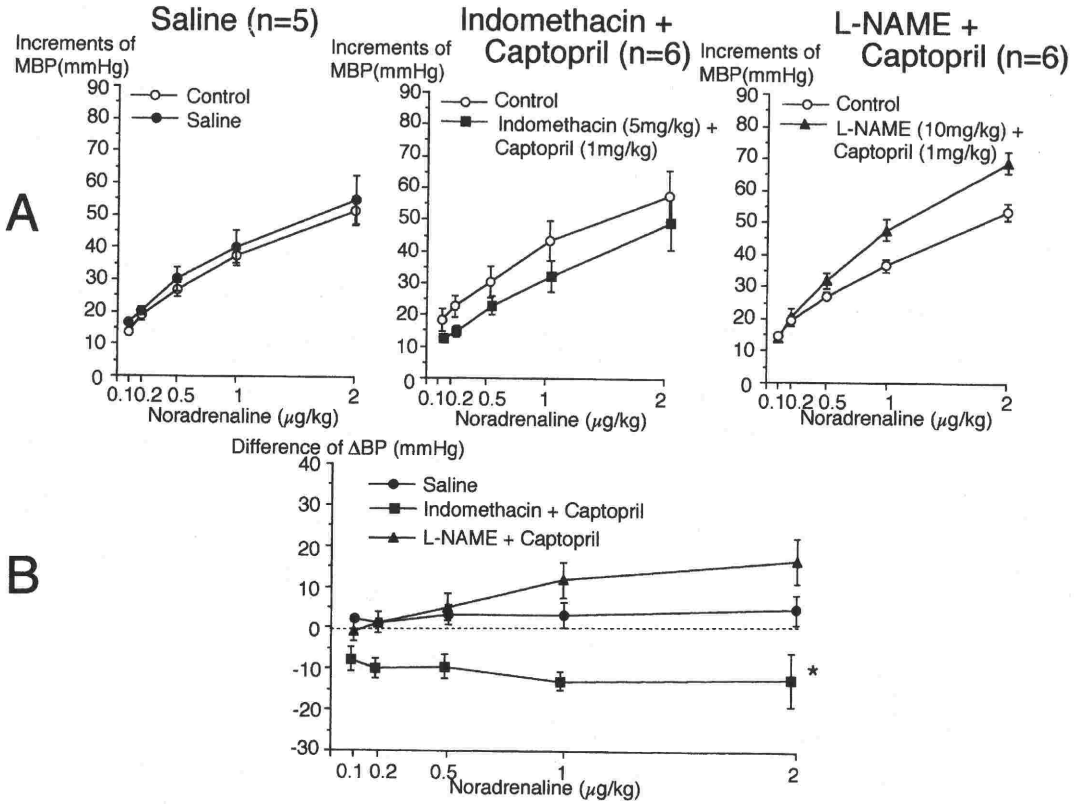


図 3 A : saline, indomethacin+captopril, L-NAME+captopril 投与前後の noradrenaline に対する平均血圧増加量  
 B : noradrenaline に対する平均血圧増加量の first curve と second curve の mean difference  
 \* : p<0.01 vs the saline group

差（8日間 vs 急性静脈内投与）など実験条件の差による相違が挙げられる。今後のさらなる検討を要する。

結 論

captopril は noradrenaline に対する昇圧反応を抑制し、この機序の一つとして、captopril による bradykinin の増加、bradykinin B 2 受容体 の刺激増大、nitric oxide 産生の増加なる機序が推定され、この昇圧反応抑制に prostaglandin の関与はないことが示された。

文 献

1) Hughes J, Roth RH: Evidence that angiotensin enhances transmitter release during sympathetic nerve stimulation. *Br J Pharmacol* 41 : 239-255, 1971

2) Majewski H : Angiotensin II and noradrenergic transmission in the pithed rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 14 : 622-630, 1989  
 3) DeJonge A, Knape JTHA, Van Meel JCA, et al.: Effect of captopril on sympathetic neurotransmission in the pithed normotensive rats. *Eur J Pharmacol* 88: 231-240, 1983  
 4) Campbell DJ, Kladis A, Duncan AM : Effects of converting enzyme inhibitors on angiotensin and bradykinin peptides. *Hypertension* 23: 439-449, 1994  
 5) Mullane KM, Moncada S : Prostacyclin mediates the potentiated hypotensive effect of bradykinin following captopril treatment. *Eur J Pharmacol* 66 : 355-365, 1980  
 6) Moroi M, Akatsuka N, Fukazawa M, et al.: Endothelium-dependent relaxation by angiotensin-converting enzyme inhibitors in canine femoral arteries. *Am J Physiol* 266 : H583-589, 1994  
 7) Boulanger C, Schini V, Moncada S, et al.: Stimulation of cyclic GMP production in cultured endothelial cells of the pig by bradykinin, adenosine diphosphate, calcium ionophore A23187 and nitric oxide. *Br J Pharmacol* 101 : 152-156, 1990  
 8) Chauvin B, Richter C, Giudicelli JF : Lack of involvement

of bradykinin in the vascular sympathoinhibitory effect of angiotensin converting enzyme inhibitors in spontaneously

hypertensive rats. Br J Pharmacol 116: 2229-2236, 1995

### Pressor Response to Noradrenaline is Blocked by the Pretreatment with Captopril Through the Production of Nitric Oxide via the Activation of Bradykinin B2 Receptors

Shinya Minatoguchi\*, Hiroyasu Ito\*\*, Hitomi Yokoyama\*, Masatoshi Koshiji\*,  
Yoshihiro Uno\*, Hisayoshi Fujiwara\*

\*2nd Department of Internal Medicine, Gifu University School of Medicine, Gifu, Japan

\*\*Sawada Hospital, Gifu, Japan

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors such as captopril have been widely used for the treatment of hypertension. One of the mechanisms for decreasing blood pressure has been suggested to be decreased vascular reactivity to noradrenaline (NA), but the details of this mechanism remain unknown. Herein, the aim of this study was to investigate whether nitric oxide and/or prostaglandins are involved in the decreased vascular reactivity to noradrenaline exerted by captopril.

Dose-response curves for mean blood pressure in response to NA (0.1, 0.2, 0.5, 1 and 2  $\mu$ g/kg, i.v.) were obtained in the pithed Sprague-Dawley rats. The first and second dose-response curves were constructed consecutively with the following drugs administered intravenously during the second curves; 1) saline (n=5), 2) losartan (an angiotensin II antagonist, 1 mg/kg, n=6), 3) captopril (an ACE inhibitor, 1

mg/kg, n=6), 4) Hoe 140 (a bradykinin B2 receptor blocker, 1 mg/kg) + captopril (1 mg/kg, n=7), 5) L-NAME (an inhibitor of NO synthesis, 10 mg/kg) + captopril (1 mg/kg, n=6), 6) indomethacin (an inhibitor of prostaglandin synthesis, 5 mg/kg) + captopril (1 mg/kg, n=6)

Captopril significantly decreased the pressor responses to NA. The decreased pressor responses to NA exerted by captopril was restored by the pretreatment with Hoe 140. Furthermore, the decreased pressor responses to NA exerted by captopril was also restored by the pretreatment with L-NAME, however, pretreatment with indomethacin did not affect the decreased pressor responses to NA exerted by captopril.

We conclude that captopril decreases the pressor responses to NA through the bradykinin B2 receptor-mediated production of nitric oxide, but not through the production of prostaglandins in the pithed rat.

**Key Words** : Captopril, Bradykinin B2 receptor, Nitric oxide, Prostaglandin, Noradrenaline

(Circ Cont 18 : 45~50, 1997)