

氏 名	高木 志真
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博甲第 3862 号
学位授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 11 項該当)
学位論文の題目	ローヤルゼリータンパク質加水分解物の降圧作用ならびに作用メカニズムの検討
論文審査委員	教授 亀井 千晃 教授 波多野 力 准教授 高山 房子 教授 川崎 博己

学位論文内容の要旨

本研究は、ローヤルゼリーの血圧に対する効果を明らかにする目的で、ローヤルゼリータンパク質加水分解物(RJPH)およびその画分の降圧作用、作用メカニズムおよび脳卒中予防効果について検討した。ローヤルゼリータンパク質をトリプシンで分解し、RJPHを得た。これをHP20カラムで分画することにより、分子量に比例してFr 1-Fr 7の画分を得た。RJPHおよびこの画分は、アンギオテンシン I 変換酵素(ACE)阻害活性を示した。収率およびACE阻害活性が強力な画分は、Fr 3, Fr 4 および Fr 5 であり、Fr 3 および Fr 4 から 7 種の ACE 阻害ペプチドが同定されたことから、これらの画分が RJPH の ACE 阻害活性に寄与する画分であると考えられた。高血圧自然発症ラット(SHR)において、RJPH およびその画分は、静脈内投与ではいずれも一過性の降圧作用を示し同程度の効力であった。一方、経口投与では RJPH は、7-8 時間後に有意となる持続的な降圧作用を示した。Fr 3-Fr 6 の画分も降圧作用を示したが、画分の分子量に比例して降圧作用の発現時間が遅延する傾向が見られた。RJPH の降圧パターンは、Fr 3-Fr 6 の画分の降圧パターンを加算したものに近似していた。RJPH は、混餌投与することにより、SHR では用量依存的な降圧作用を示したが、正常血圧ラット(WKY)では有意な効果を示さなかった。SHR の肺および胸部大動脈の ACE 活性は、有意に低下した。また、食塩負荷脳卒中易発性高血圧自然発症ラット(SHRSP)では 50%死亡率に達するまでの日数を延長させ、平均生存日数ならびに神経症状発症後の生存日数を有意に延長した。RJPH を用いて、血圧調節に関わる各種受容体等のリガンド結合能および酵素活性に対する影響ならびにアンギオテンシン (Ang-I) およびアンギオテンシン (Ang-II) 誘発昇圧反応に対する影響を検討した。その結果、RJPH は、in vitro でヒト ACE に特異的で強力な阻害活性を示した。また、RJPH をラットに経口投与することにより、Ang-I 誘発昇圧反応を有意に抑制したが、Ang-II 誘発昇圧反応は抑制しなかった。

以上の結果から、RJPH が降圧作用を示すことならびにこの作用メカニズムは生体内におけるレニン-アンギオテンシン系における ACE 阻害作用によるものである可能性が判明した。また、RJPH を混餌投与することにより、脳卒中を予防することが明らかとなった。

論文審査結果の要旨

本研究は、ローヤルゼリーの血圧に対する効果を明らかにする目的で、ローヤルゼリータンパク質加水分解物 (RJPH) およびその画分の降圧作用、作用メカニズムおよび脳卒中予防効果について検討したものである。ローヤルゼリータンパク質から得られた RJPH およびこの画分 (Fr 1-Fr 7) は、アンギオテンシン I 変換酵素 (ACE) 阻害活性を示した。高血圧自然発症ラット (SHR) において、RJPH およびその画分は、静脈内投与ではいずれも一過性の降圧作用を示し、同程度の効力であった。一方、経口投与では RJPH は 7-8 時間後に有意となる持続的な降圧作用を示した。Fr 3-Fr 6 の画分も降圧作用を示したが、画分の分子量に比例して降圧作用の発現時間が遅延する傾向が見られた。RJPH の降圧パターンは、Fr 3-Fr 6 の画分の降圧パターンを加算したものに近似していた。RJPH は、混餌投与することにより、SHR では用量依存的な降圧作用を示したが、正常血圧ラット (WKY) では有意な効果を示さなかった。また、食塩負荷脳卒中易発性高血圧自然発症ラット (SHRSP) では 50% 死亡率に達するまでの日数を延長させ、平均生存日数ならびに神経症状発症後の生存日数を有意に延長した。RJPH を用いて、血圧調節に関わる各種受容体等のリガンド結合能および酵素活性に対する影響ならびにアンギオテンシン-I (Ang-1) およびアンギオテンシン-II (Ang-II) 誘発昇圧反応に対する影響を検討した。その結果、RJPH は -Ang-I 誘発昇圧反応を有意に抑制したが、Ang-II 誘発昇圧反応は抑制しなかった。

以上の成績は、RJPH の降圧作用の作用メカニズムならびに RJPH の投与により脳卒中を予防することを見出した点で新規であり、博士（薬学）の学位に値すると判断した。