

講演番号：3B04a06

講演日時：3月17日 10:05～ 共通講義棟南 B04 会場

ゲニポシド酸の経口摂取は高血圧自然発症ラットにおいて心房性ナトリウム利尿ペプチドの分泌を促進する

Oral Administration of Geniposidic Acid Induce Secretion of Atrial Natriuretic Peptide in Spontaneously Hypertensive Rats

○山口 翔平¹、細尾 信悟²、高橋 佑介¹、山崎 遼¹、高橋 伶仁¹、平田 哲也²、山口 康代²、山崎 寛生²、南野 直人³、中村 浩蔵¹ (¹信州大農、²小林製薬株式会社、³国立循環器病研究センター)

○Shohei YAMAGUCHI¹, Shingo HOSOO², Yusuke TAKAHASHI¹, Ryo YAMAZAKI¹, Ryuto TAKAHASHI¹, Tetsuya HIRATA², Yasuyo YAMAGUCHI², Hiroo YAMASAKI², Naoto MINAMINO³, Kozo NAKAMURA¹ (¹Shishu Univ., ²Kobayashi Pharmaceutical Co., Ltd., ³National Cerebral and Cardiovascular Center)

【目的】ゲニポシド酸 (GEA) は杜仲 (*Eucommia ulmoides* Oliver) などの薬用植物に広く含まれているイリドイド配糖体の一つである。我々は GEA を主要成分とする杜仲葉抽出物 (ELE) の経口投与により、高血圧自然発症ラット (SHR) の血圧上昇抑制、血管肥厚抑制、血中一酸化窒素濃度増加作用、高脂肪食負荷ウィスター京都ラットの内臓脂肪重量抑制、血中アディポネクチン増加作用、血管肥厚抑制などを報告した [1] [2]。GEA には降圧作用や血管保護作用が報告されているが、詳細な生体作用メカニズムは不明である。近年、イリドイド化合物の *in vitro* グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体アゴニスト活性が報告された[3]。心筋細胞上 GLP-1 受容体に GLP-1 アゴニストが作用すると ANP 分泌が促進される [4]。そこで本研究では、SHR への GEA 単回経口投与が ANP 分泌に与える影響を評価することを目的とした。

【方法】雄性 16 週齢 SHR に GEA100 mg/kg body weight を単回経口投与し (GEA 群;n=6)、投与 6 時間後にテイル・カフ法 (Softron-BP98A) により血圧測定を行った後、速やかに腹部大動脈より採血し、血漿を調製した。得られた血漿について GEA、ANP、GLP-1 濃度をそれぞれ LC-MS/MS、Sandwich CLEIA、ELISA 法により測定した。純水投与したものを対照 (コントロール群;n=6) とした。

【結果】投与 6 時間後に GEA 群でコントロール群に対して有意に収縮期血圧が低下した。GEA は、GEA 群の血漿のみから検出され、ANP 濃度は GEA 群においてコントロール群の約 1.5 倍の有意な高値 ($p<0.01$) を示した。一方で GLP-1 濃度に両群間で有意な差はなかった。本試験の結果から経口摂取した GEA が血中に移行し、GLP-1 受容体アゴニストとして ANP 分泌を促進する可能性が示された。ANP は心血管系において有益な生理活性を広く示す重要なホルモンである。天然物中に存在する成分が GLP-1 受容体アゴニストとして ANP 分泌を促進する報告はなく、本研究結果により薬用植物のより広範な利用の可能性が期待される。

[1] Hosoo, S. et al. (2015) *Molecules*, 20, 21971-81.

[2] Hosoo, S. et al. (2017) *Hypertension Research*, 40, 546-51.

[3] Gong, N. et al. (2014) *Neuropharmacology*, 84, 31-45.

[4] Kim, M. et al. (2013) *Nature medicine*, 19, 567-75.

Atrial natriuretic peptide, Geniposidic acid, Spontaneously hypertensive rat

発表責任者：中村浩蔵 (knakamu@shinshu-u.ac.jp)