

カプトプリル投与でのラット脳内ペプチドの変動

○金澤 佐知子<sup>1,2</sup>, 下山 律子<sup>1</sup>, 森 大<sup>4</sup>, 島田 美樹<sup>3,4</sup>, 眞野 成康<sup>3,4</sup>, 佐藤 公彦<sup>2</sup>, 早狩 誠<sup>1</sup> (<sup>1</sup>弘前大病院薬, <sup>2</sup>弘前大院保健, <sup>3</sup>東北大病院薬, <sup>4</sup>東北大院薬)

【目的】2009年、中枢移行性のアンジオテンシン変換酵素阻害剤(ACEIs、カプトプリル他)による認知機能低下の予防効果を示す大規模臨床試験結果が報告されたが、その作用機序は未だ解明されていない。さらに近年、記憶保持に深く関わることが知られているアンジオテンシンIV受容体(AT4)は insulin-regulated amino-peptidase(IRAP)であることが判明し、IRAPの基質が記憶保持機構に重要な役割を演じていると考えられる。本研究ではカプトプリル(CAP)投与により記憶保持増強効果が認められたラット脳におけるペプチドの発現変化を解析し、AT4の内在性基質の探索を行う。【方法】1) CAP投与および非投与群のラット脳からペプチド画分を抽出し限外ろ過(分子量10,000以下)後、得られた試料を陰および陽イオン交換樹脂にて捕捉した protein chip を用い SELDI-TOF-MSにて質量分析を行った。2) 特異的に発現変化するペプチド群を LC-MS/MS法にて構造解析を行った。【結果】1) SELDI-TOF-MSによる脳内変動ペプチドの解析では、CAP投与群で質量数2000前後の領域において複数のピークが増加し、低質量数の領域においてはピークが減少した。2) 発現変化を認めたピークの一部についてはその構造が判明し、現在も解析を進めている。【考察】CAP投与により、特異的に発現変化するペプチド群が認められ、その一部については構造が判明した。今後、これらのペプチドが AT4 の基質となり得るかについて酵素反応速度論的解析を行い、記憶保持機構への関連性について検討する予定である。