

山形医学 2003 ; 21 ( 2 ) : 121-129

## Urotensin II は、若齢および老齢Fischer 344 ラットの灌流心臓において、内皮依存性に冠血流を増加させる

大垣友子, 石幡 明\*, 会田智美, 片野由美

山形大学医学部看護学科臨床看護学講座

\* 山形大学医学部器官機能統御学講座 心血管機能統御学分野

(平成15年3月25日受理)

### 要 旨

Urotensin II ( UTII ) は、魚類の神経分泌系から単離された12個のアミノ酸からなる環状ペプチドである。最近ヒトでも11個のアミノ酸からなるHuman urotensin II ( hUTII ) が同定され、その受容体が哺乳類の心臓血管系にも高密度に分布すること、ラット胸部大動脈標本に対しエンドセリン 1 より強力な血管収縮作用を示すことが報告された。しかしながらhUTII の哺乳類心臓に対する作用とその加齢変化については明らかになっていない。そこで、本研究では、hUTII の冠循環および心機能に対する作用と加齢変化について検討した。実験には、2 ~ 3 ヶ月齢 ( 若齢 )、27 ~ 32 ヶ月齢 ( 老齢 ) の雄性 Fischer 344ラットを用いた。摘出心臓をLangendorff式に定圧灌流し、冠流量、心拍数、左心室内圧およびその一次微分 ( LV dP/dt ) を測定した。hUTII は、一過性の冠血管収縮作用を惹起した後に、持続的な血管拡張作用を示した。その冠血管拡張作用に加齢差は認められなかった。hUTII による冠血管拡張作用に対する内因性拡張因子の関与を、N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine ( L-NNA , NO合成阻害薬 ) とDiclofenac ( シクロオキシゲナーゼ阻害薬 ) を用いて検討した。その結果、L-NNAは若齢ラットにおいてhUTII の冠血管拡張作用を抑制したが、老齢ラットにおいては抑制しなかった。Diclofenacは、hUTII による冠血管拡張作用を両月齢ラットにおいて強く抑制した。また、冠流出液中のPGI<sub>2</sub>量をEIA法で測定した結果、hUTII によるPGI<sub>2</sub>の産生促進作用は、両月齢ラットにおいて同程度であった。hUTII は、心拍数を持続的に増加させたが、心筋収縮力に対しては有意な作用を示さなかった。以上の結果から、hUTII のラット心臓に対する主な作用は、冠血管に対する内皮依存性拡張作用であること、その作用は老化によって減弱しなかったが、老化によりNOの関与が減少し、主にPGI<sub>2</sub>が拡張作用に寄与することが示唆された。

キーワード : Urotensin II、血管拡張作用、老化

## 結 言

高血圧、血管攣縮、心筋梗塞等の循環器疾患の発症や進展には、ある種の内因性ペプチドが関与することが明らかになってきた。なかでもエンドセリン 1 (ET-1) は強力で持続的な血管収縮作用を惹起すること<sup>1)</sup>、心筋肥大促進作用を持つこと<sup>2)</sup> から、その病態生理学的役割が注目された。

Urotensin II (UTII) は最初魚類の神経分泌系から単離された12個のアミノ酸からなる環状ペプチドである<sup>3)</sup>。最近、11個のアミノ酸からなるヒトのUTII (hUTII) が同定され<sup>4)6)</sup>、その受容体と考えられているorphan受容体GPR14が哺乳類の心臓血管系にも高密度に分布すること、ラット胸部大動脈に対しET-1よりさらに強力な血管収縮作用を有するペプチドであることが報告された<sup>6)</sup>。麻酔したサルにhUTIIを静注した場合には、全末梢抵抗が著しく上昇し、重篤な心筋抑制、全身循環の虚脱を引き起こす<sup>6)</sup>。さらに最近、hUTIIの生理的作用として、強力な血管作用に加え、心筋陽性変力作用<sup>7)</sup>、心筋肥大作用<sup>8)</sup>などが報告されている。

そこで本研究では、hUTIIの冠循環および心機能に対する作用、並びにその作用の加齢による違いを明らかにすることを目的に実験を行った。

## 対象と方法

実験には、若齢モデルとして2~3カ月齢、老齢モデルとして27~32カ月齢の雄性Fischer 344ラットを用いた。本実験は、山形大学医学部動物実験指針<sup>9)</sup>、動物の愛護及び管理に関する法律(昭和48年法律第105号)、実験動物の飼養及び保管等に関する基準(昭和55年総理府告示第6号)を遵守して行った。

摘出心臓灌流標本

各月齢ラットをエーテル麻酔下に頸椎脱臼し

た後、速やかに心臓を摘出し、混合ガス(95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>)で飽和した Krebs-Henseleit液(37 ± 0.1 °C)を用いて Langendorff式に定圧灌流(75 cm H<sub>2</sub>O)を行った。灌流液の組成(mM)は、NaCl 118, KCl 4.7, NaHCO<sub>3</sub> 4.9, MgSO<sub>4</sub> 1.18, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.18, Glucose 5.5, CaCl<sub>2</sub> 1.8, アスコルビン酸 0.057, ビルビン酸 2.0である。

冠流量(CF)を測定するために、大動脈カニューレの直前に体外型プローブ(日本光電、FF-010T、内径 1.0mm)を装着し、矩型波電磁流量計(日本光電、MFV-1100)により流量を持続的に測定し、リニアレコーダー(グラフテック社、WR3701)上に記録した。また、左心室内圧およびその一次微分(dP/dt)、心拍数を持続的に記録し、これらを心機能の指標とした。

内因性血管拡張物質プロスタサイクリンの定量

冠流出液中に遊離するプロスタサイクリン(PGI<sub>2</sub>)量を測定することを目的に、一定時間毎に冠流出液を採取し、PGI<sub>2</sub>の安定な代謝産物である6-keto-PGF<sub>1</sub>を、EIA法により定量した。

使用薬物

実験には、hUTII(ペプチド研究所、大阪)を用いた。冠血管平滑筋に対するNOの直接作用を検討する目的で、NO供与薬物であるニトロプルシッドナトリウム(NP;和光純薬、大阪)を、血管内皮細胞由来の拡張物質の産生遊離機能を検討する目的で塩化アセチルコリン(Ach;第一製薬、東京)を、NO合成酵素阻害薬としてN<sup>G</sup>-nitro-L-arginine(L-NNA; Sigma Chemical CO., St.Louis, MO, USA)を用いた。また、PGI<sub>2</sub>の関与を検討する目的で、シクロオキシゲナーゼ阻害薬ディクロフェナクナトリウム(Diclofenac; Sigma Chemical CO., St.Louis, MO, USA)を用いた。

hUTII, NP, Achは、灌流回路内の大動脈に挿入したカニューレ直前から投与した。L-NNAおよびDiclofenacは、薬物(hUTII, NP, Ach)投与10分前から持続的に注入した。

hUTII、Ach、NPは、生理食塩液を用いて溶解希釈した。L-NNAおよびDiclofenacは、生理食塩液を用いて溶解希釈し、10 μMの濃度になるように投与した。

統計処理法

得られたデータは、3群以上の検定については一元配置分散分析(ANOVA)およびBonferroni法を用いた。それ以外についてはF検定による等分散の検定後に、対応のないStudent's t-testを用いて検定を行った。それぞれの値は全て平均値±標準誤差で表示した。危険率P<0.05をもって有意とした。

結 果

1. 冠循環に対するhUTIIの作用と加齢による影響

両月齢ラットにおいて、hUTII(100 nmol)は、投与後一過性の冠血管収縮作用を示した後、冠血管を持続的に拡張し、約30分後にほぼ元のレベルに戻った(CFの減少は1分以内、増加は5分以内にピークに達した)。また、hUTIIの繰り返し投与による冠血管反応性への影響につい

て検討したところ、冠血管拡張反応性は減弱した(図1A, B)。そこで、実験は1標本に対し1用量を投与することとし、作用の経時変化を解析した。なお、1回目投与のhUTIIによる冠血管拡張作用の大きさを比較したところ、老齢群で、やや反応が大きい傾向が見られたものの、有意差はなかった。

2. hUTIIの作用に対する内因性NOの関与

hUTIIによって惹起される冠血管拡張作用に対するNOの関与を、NO合成阻害薬であるL-NNA(10 μM)を用いて検討した。その結果、L-NNA存在下におけるhUTII(100 nmol)の冠血管拡張作用は、若齢ラットにおいて有意に抑制された。一方、老齢ラットにおいてはL-NNAによる抑制効果は認められなかった(図2A, B)。

3. hUTIIの作用に対するプロスタサイクリンの関与

hUTIIによる冠血管拡張作用に対するPGI<sub>2</sub>の関与について、シクロオキシゲナーゼ阻害薬であるDiclofenac(10 μM)を用いて検討した。その結果、Diclofenac存在下におけるhUTII(100 nmol)の冠血管拡張作用は、いずれの月

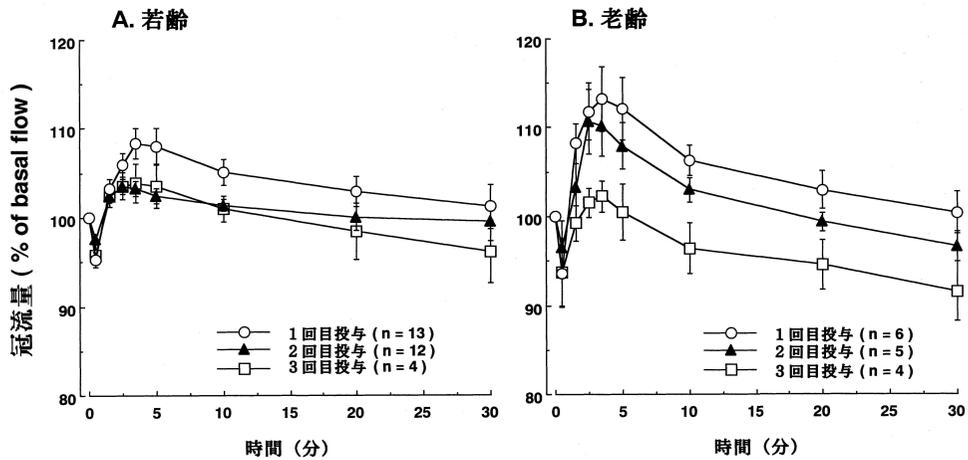


図1. 冠流量(CF)に対するHuman urotensin II(hUTII, 100 nmol)の繰り返し投与の影響  
 縦軸:hUTII投与前のCFを100%とした。横軸:hUTII投与後の時間経過。  
 A: 若齢ラット, B: 老齢ラット 1回目投与、 2回目投与、 3回目投与。( )内は実験例数。

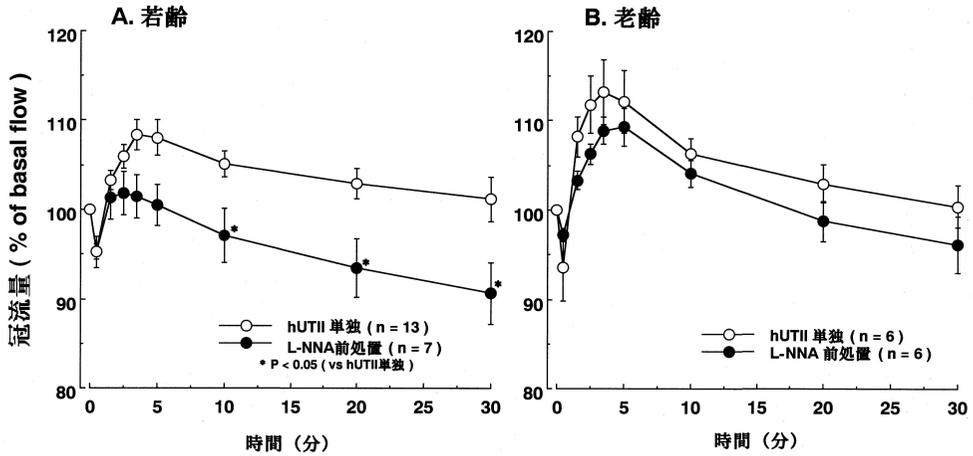


図2. Human urotensin II (hUTII, 100 nmol) の冠血管作用に対するL-NNAの影響  
 縦軸: hUTII投与前のCFを100%とした。横軸: hUTII投与後の時間経過。  
 A: 若齢ラット、B: 老齢ラット hUTII単独、L-NNA (10 μM) 存在下におけるhUTIIの作用、  
 \* P < 0.05 (vs hUTII単独)、( ) 内は実験例数。

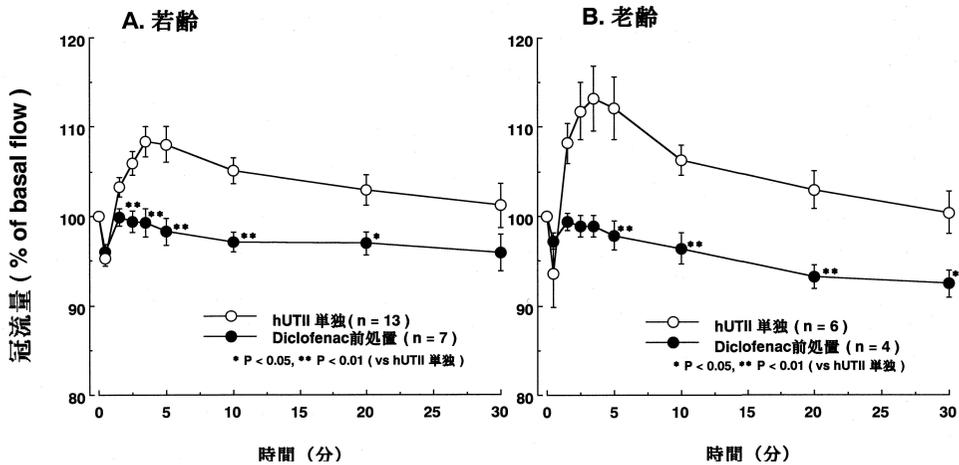


図3. Human urotensin II (hUTII, 100 nmol) の冠血管作用に対するDiclofenacの影響  
 縦軸: hUTII投与前のCFを100%とした。横軸: hUTII投与後の時間経過。  
 A: 若齢ラット、B: 老齢ラット hUTII単独、Diclofenac (10 μM) 存在下におけるhUTIIの作用、  
 \* P < 0.05、\*\* P < 0.01 (vs hUTII単独)、( ) 内は実験例数。

年齢群においても有意に抑制された(図3A, B)

hUTIIが、実際にPGI<sub>2</sub>の産生遊離をどの程度促進しているのかを検討するために、PGI<sub>2</sub>の定量を行った。その結果、両月齢ラット群において、hUTII(100 nmol)投与による冠流出液中への6-keto-PGF<sub>1</sub>の産生遊離は、CFの増加の時間経過に対応して増加した。また、PGI<sub>2</sub>の遊離濃度に加齢差はみられなかった(表1)。

4. hUTIIの心機能に対する作用と加齢による影響

若齢、老齢ラットの左心室内圧および一次微分(dP/dt)に対し、hUTIIは有意な影響を及ぼさなかった。一方、hUTII投与後、いずれの月齢群においても心拍数の増加が認められた。この心拍数の増加に有意差はなかった(表2)。

考 察

Langendorff灌流心臓において、ラット冠動脈内に注入されたhUTII(100 nmol)は、若齢、老齢ラットいずれに対しても、一過性の冠血管収縮作用の後に、持続的な冠血管拡張作用を示した。Bottrillらは、実際に摘出したラット冠動脈(左前下行枝)標本に対して、hUTIIが収縮反応と内皮依存性弛緩反応を惹起することを報告している<sup>10)</sup>。これに対して、Macleanら<sup>11)</sup>は、肺高血圧症モデルラットにおいては、hUTIIの血管収縮作用が増強すると報告している。また、Gillianら<sup>12)</sup>は、Sprague-Dawleyラットの定流量灌流心臓標本においては、低濃度のhUTIIが冠動脈圧を上昇させたと報告している。また、hUTIIの血管反応性は種差のみならず血管の部位差も著明であり、同じラットでも胸部大動脈

表1 . Human urotensin II (hUTII, 100nmol) 投与による冠流出液中へのPGI<sub>2</sub>の産生遊離量

hUTII投与前と投与後2分、5分、10分における冠流出液中へのPGI<sub>2</sub>の産生遊離量を、その安定代謝産物6-keto-PGF<sub>1</sub>としてEIA法により測定した。値は、平均値 ± 標準誤差で表している。nは実験例数を表している。

ラット	6-keto-PGF <sub>1</sub> (pg/ml)				n
	投与前	2分	5分	10分	
若齢	71 ± 9	1159 ± 62	1019 ± 61	591 ± 46	6
老齢	152 ± 49	1156 ± 132	1234 ± 284	535 ± 91	5

表2 . Human urotensin II (hUTII, 100nmol) の心機能に対する作用

灌流心臓における、hUTII投与前と投与後2分、5分、10分の左心室内圧(LVP)およびその一次微分(dP/dt)、心拍数(HR)を投与前の値を100%として示した。値は、平均値 ± 標準誤差で表している。nは実験例数を表している。

測定項目	ラット	心機能				n
		投与前	2分	5分	10分	
左室圧	若齢	100.00	102.92 ± 1.35	96.94 ± 3.20	96.21 ± 3.5	13
	老齢	100.00	101.27 ± 1.47	95.89 ± 3.00	96.86 ± 1.19	6
左室圧 一次微分	若齢	100.00	101.80 ± 0.79	98.88 ± 1.37	99.63 ± 3.09	13
	老齢	100.00	102.81 ± 2.27	98.99 ± 2.22	97.00 ± 0.90	6
心拍数	若齢	100.00	102.90 ± 1.28	106.01 ± 1.91	106.01 ± 2.08	13
	老齢	100.00	109.74 ± 3.96	111.12 ± 2.41	105.66 ± 1.16	6

に対しては強い血管収縮作用を惹起するが、脳底動脈に対してはほとんど作用しないこと、腸間膜動脈に対しては収縮反応を示すことなく内皮依存性の弛緩反応を惹起することが明らかになっている<sup>10)</sup>。このようなhUTIIの血管反応性の部位差が、受容体の分布の違いにより生ずるのか、受容体以降の問題によるものなのかはまだ解明されておらず、今後の検討課題である。

血管内皮細胞は、血圧や血流の変化に加え、種々の刺激物質に曝されたとき、血管弛緩物質（NOやPGI<sub>2</sub>等）や収縮物質（ET-1等）を産生遊離することにより、血管トーンの調節や血管平滑筋の保護に重要な役割を果たしている。たとえば、ET-1<sup>13),14)</sup>やAng II<sup>15)</sup>などのような強力な血管収縮物質によって刺激すると、内皮細胞はNOやPGI<sub>2</sub>を産生遊離して、血管平滑筋の過剰な収縮を抑制し、組織の虚血を防ぐと考えられる。冠血流量も他の血管系と同様、NOやPGI<sub>2</sub>等の内因性弛緩因子により制御されている<sup>16)</sup>。本研究では、hUTIIの冠血管拡張作用がこれらの弛緩因子を介していることを、NO合成阻害薬であるL-NNAとシクロオキシゲナーゼ阻害薬であるDiclofenacを用いて明らかにした。すなわち、若齢ラットにおいては、両阻害薬がhUTIIの冠血管拡張作用を有意に抑制したのに対して、老齢ラットではL-NNAによる抑制はほとんどみられず、Diclofenacのみが有意に抑制した。これらの結果は、若齢ラットではhUTIIの冠血管拡張作用にNOとPGI<sub>2</sub>の両因子が関与していること、一方、老齢ラットでは主にPGI<sub>2</sub>が関わっていることを示唆している。これまでの研究によって、我々は、NOに対する冠血管平滑筋自体の反応性は加齢変化を受けずに維持されているが、NOの産生遊離機能は若齢ラットに比べ老齢ラットで低下していることを明らかにしている<sup>13),14),15)</sup>。したがって、老齢ラットにおいてhUTIIの冠血管拡張作用に対してL-NNAの抑制効果がなかったのは、NOの平滑筋に対する作用低下によるものではな

く、hUTII刺激によるNOの産生遊離が低下しているためと考えられる。

Lamontagneらによると、NO経路が障害を受けた際には、PGI<sub>2</sub>が血管拡張作用に対して重要な役割を果たす<sup>17)</sup>。hUTII投与後の冠流出液中に含まれるPGI<sub>2</sub>の量を測定した結果、両月齢ラットともにPGI<sub>2</sub>の産生促進が明らかになった。このPGI<sub>2</sub>遊離濃度に加齢差は認められなかった。また、老齢ラットにおけるhUTIIの冠血管拡張作用がPGI<sub>2</sub>合成阻害により抑制されたことから、加齢によってNOの関与が減少し、主にPGI<sub>2</sub>が拡張作用に寄与していると考えられる。

若齢ラットにおいてL-NNAを前処置してからhUTIIを投与した場合(図2, A) 30分後の冠流量は投与前の値と比べてやや減少する傾向がみられた。予備実験において、L-NNAを持続投与して冠流量の時間経過を測定したところ、冠流量は30分後にやや減少する傾向がみられた。若齢ラットにL-NNAを前処置してhUTIIを投与した場合(図2, A)の冠流量の減少は、L-NNAのみによる経時的減少と同程度であった。同様に、Diclofenacを持続投与して冠流量の時間経過を測定したところ、冠流量は30分後までにわずかに減少する傾向がみられた。その場合の冠流量の減少は、Diclofenacを前処置してからhUTIIを投与した場合(図3)の冠流量減少の経時変化とほぼ一致した。したがって、hUTII投与30分後の冠流量の減少は、若齢ラットの冠動脈におけるNOまたはPGI<sub>2</sub>の基礎的産生が抑制されることが原因と考えられる。L-NNA前処置の場合にはさらに、NOSの抑制がsuperoxideや収縮性プロスタノイドの増加を引き起こしている可能性も考えられる<sup>18)</sup>。

ヒトの摘出心筋においては、hUTIIが陽性変力作用を示すと報告されている<sup>7)</sup>が、ラット灌流心臓標本では、hUTIIは心筋収縮力には影響を及ぼさなかった。このように、hUTIIは心筋作用においても種差が大きいと考えられる。一方、hUTIIは心拍数を若干増加させた。しかし、

摘出右心房標本を用いて検討したところ、hUTIIは自動拍動に影響を与えなかった(未発表)。また、灌流心臓標本を用いた予備実験において、hUTIIによる心拍数の増加はDiclofenacにより消失した。最近、高山ら<sup>19)</sup>は、ノックアウトマウスを用いた実験により、心筋のプロスタノイド受容体が心拍調節に関与しているという結果を報告している。したがって、ラット灌流心臓においても、hUTIIがプロスタノイドの産生遊離を促進することで、間接的に心拍数増加作用を惹起している可能性が考えられる。この詳細な機序の解明には、各種プロスタノイド受容体の選択的阻害薬を用いた解析など、さらなる実験が必要であろう。

最近、心疾患とhUTIIとの関連性が明らかになってきた。Douglasら<sup>20)</sup>は、hUTIIの発現が、健常者ではほとんど認められないのに対して、心不全患者の心筋細胞では著明に増加していること、さらに、初期に比べ末期心不全患者においてhUTIIの発現がより多いことを報告した。すなわち、心筋細胞におけるhUTIIの発現は、左心室拡張末期容積の増大と有意に相関していた。またRichardsら<sup>21)</sup>は、血漿中のhUTII量が、健常者より心不全患者において上昇しており、これが血漿中のET-1やアドレノデュリン量の上昇と相関していると報告している。hUTIIの発現の上昇が病態の進展に関与しているのか、あるいは保護的な作用を発揮しているのかについては明らかにされておらず、今後の検討が必要である。

## 文 献

1. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al.: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-415
2. Sakai S, Miyauchi T, Kobayashi S, Yamaguchi I, Goto K, Sugishita Y: Inhibition of myocardial endothelin pathway improve long-term survival in heart failure. *Nature* 1996; 384: 353-355
3. Pearson D, Shively JE, Clark BR, Geschwind IJ, Barkley M, Nishioka RS, et al.: Urotensin II: a somatostatin-like peptide in the caudal neurosecretory system of fishes: *Pro Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 5021-5024
4. Coulouarn Y, Lihmann I, Jegou S, Anouar Y, Tostivint H, Beauvilain JC, et al.: Cloning of the cDNA encoding the urotensin II precursor in frog and human reveals intense expression of the urotensin II gene in motoneurons of the spinal cord. *Pro Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 15803-15808
5. Liu Q, Pong SS, Zeng A, Zhang Q, Howard AD, Williams DL, et al.: Identification of urotensin II as the endogenous ligand for the orphan G-protein-coupled receptor GPR14. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 266: 174-178
6. Ames RS, Sarau HM, Chambers JK, Willette RN, Aiyer NV, Romanic AM, et al.: Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14. *Nature* 1999; 401: 282-286
7. Russell FD, Molenaar P, O'Brien DM: Cardiostimulant effects of urotensin-II in human heart in vitro. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 5-9
8. Yunzeng Z, Ryoza N, Tsutomu Y: Urotensin II induces hypertrophic responses in cultured cardiomyocytes from neonatal rats. *FEBS Lett* 2001; 508: 57-60
9. 「山形大学医学部動物実験指針」の解説. 山形大学医学部; 平成13年1月: 1-2
10. Bottrill FE, Douglas SA, Hiley CR, White R: Human urotensin II is an endothelium-dependent vasodilator in rat small arteries. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 1865-1870
11. Maclean MR, Alexander D, Stirrat A, Gallagher M, Douglas SA, Ohlstein EH, et al.: Contractile responses to human urotensin II in

- rat and human pulmonary arteries: effect of endothelial factors and chronic hypoxia in the rat. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 201-204
12. Gillian A. Gray, Matthew R. Jones, Isam Sharif: Human urotensin II increases coronary perfusion pressure in the isolated rat heart Potentiation by nitric oxide synthase and cyclooxygenase inhibition. *Life Sci* 2001; 69: 175-180
13. Katano Y, Ishihata A, Morinobu S, Endoh M: Modification by aging of the coronary vascular response to endothelin-1 in the rat isolated perfused heart. *Naunyn-Schmiedberg's Arch Pharmacol* 1993; 348: 82-87
14. Katano Y, Ishihata A, Endoh M: Detrimental adaptation of cardiovascular receptor-mediated regulation with age-Changed in cardiac and coronary vascular responses to endothelin-1 in isolated perfused rat heart. In: Nagano M, Takeda N, Dhalla NS, eds. *The Adapted Heart*. New York; Raven Press, 1994: 477-490
15. Ishihata A, Katano Y, Nakamura M, Doi K, Tasaki K, Ono A: Differential modulation of nitric oxide and prostacyclin release in senescent rat heart stimulated by angiotensin II. *Eur J Pharmacol* 1999; 382: 19-26
16. Bassenge, E.: Control of blood flow by autacoids. *Basic Res Cardiol* 1995; 90: 125-141
17. Lamontagne, D., Konig, A., Bassenge, E., Busse, R.: Prostacyclin and nitric oxide contribute to the vasodilator action of acetylcholine and bradykinin in the intact rabbit coronary bed. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 652-657
18. Lot TY, Stark G, Wilson VG: Endothelium-dependent contractions to NG-nitro-L-arginine methyl ester in the porcine isolated splenic artery are sensitive to cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitors. *Naunyn-Schmiedberg's Arch Pharmacol* 1993; 347: 115-118
19. 高山浩二, 結城幸一, 原明義, 藤野貴行, 山田武宏, 高畑治 他: プロスタグランジン<sub>F<sub>2</sub></sub> とトロンボキサン<sub>A<sub>2</sub></sub>のマウス心拍調節における役割. *日本薬理学雑誌* 2003; 121: 15
20. Stephen A Douglas, Lara Tayara, Eliot H Ohlstein, Nadine Halawa, Adel Giaid: Congestive heart failure and expression of myocardial urotensin II. *Lancet* 2002; 359: 1990-1997
21. A Mark Richards, M Gary Nicholls, John G Lainchbury, Stephen Fisher, Timothy G Yandle: Plasma urotensin II in heart failure. *Lancet* 2002; 360: 545-546

## Urotensin II increases coronary flow endothelium-dependently in the perfused heart of young and aged Fischer 344 rats

**Tomoko Ogaki, Akira Ishihata<sup>\*</sup>, Tomomi Aita, Yumi Katano**

*Division of Clinical Nursing, Department of Nursing,*

*<sup>\*</sup>Department of Physiology , Yamagata University School of  
Medicine, Yamagata, Japan*

### **ABSTRACT**

Urotensin II (UTII) isolated from fish neurosecretory system is a cyclic peptide composed of 12 amino acid residues. Human UT II (hUTII) and its receptor were expressed in human cardiovascular tissues. Although hUTII was reported to be a more potent vasoconstrictor than endothelin-1, the effect of hUTII on the mammalian heart and its age-related changes are not clarified yet. We studied the effect of hUTII on coronary circulation and its age-related changes in the young (2-3 months) and aged (27-32 months) male Fischer 344 rats. Isolated heart was perfused at a constant pressure (75 cm H<sub>2</sub>O) by Langendorff's method with a Krebs-Henseleit solution (37 °C, pH 7.4). The coronary flow was measured continuously with a flow meter. hUTII elicited a transient vasoconstriction and a sustained vasodilatation of coronary artery. No age-related changes in the vasodilatation was observed. A nitric oxide (NO) synthase inhibitor NG-nitro-L-arginine, partially inhibited the vasodilatation in young rats, but not in aged rats. In the presence of a cyclooxygenase inhibitor diclofenac, hUTII-induced vasodilatation was abolished both in young and aged rats. hUTII stimulated the prostacyclin production, which was not significantly different between young and aged rats. hUTII slightly increased the heart rate without change in the ventricular contractility. These results suggest that the predominant effect of hUTII was endothelium-dependent coronary vasodilatation in the rats, and the vasodilatation in aged rats was maintained by prostacyclin.

**Key words** : human UT II, vasodilatation, aging