

氏 名 松尾 弦

授与した学位 博士

専攻分野の名称 薬学

学位記授与番号 博乙第4269号

学位授与の日付 平成20年9月30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2項該当)

学位論文の題目 腎交感神経伝達におけるエンドセリン並びに一酸化窒素の機能的役割に関する薬理学的研究

論文審査委員 教授 亀井 千晃 教授 川崎 博己 教授 佐々木 健二

学位論文内容の要旨

腎交感神経伝達におけるエンドセリン (ET) 並びに一酸化窒素 (NO) の機能的役割を解明する目的で、麻酔犬を用い各種薬理学的検討を行った。

麻酔犬に低頻度 (0.5~2.0 Hz) 並びに高頻度 (2.5~5.0 Hz) の腎神経電気刺激 (RNS) を行うと、刺激頻度に依存したノルエピネフリン (NE) 分泌率 (NESR) の増加とそれに伴う抗利尿作用が認められた。加えて、高頻度の RNS では、顕著な腎血管収縮作用が観察された。これら RNS による NESR の増加並びに各種腎機能変化は ET アイソペプチドの一つである ET-3 あるいは選択的 ET_B 受容体作動薬であるサラフオトキシン S6c (S6c) の腎動脈内投与により有意に抑制されたことから、ET は ET_B 受容体機構を介して腎交感神経シナプス前膜における神経伝達を抑制する可能性が示唆された。

次に、上記各種 RNS 効果に対する NO ドナーおよび NO 合成酵素阻害薬である N^G-ニトロ-L-アルギニン (NOARG) 腎動脈内投与の影響について調べた。NO ドナーであるニトロプルシッドナトリウムおよび FK409 は、特に NOARG で内因性 NO の産生を阻害した条件下において RNS による NESR の増加並びに各種腎機能変化を抑制した。一方、NOARG 単独投与により各種 RNS 効果は明らかに増強したことから、内因性 NO は恒常的に腎交感神経伝達の抑制的調節因子として機能していることが示唆された。

ET_B 受容体刺激による各種腎機能変化に本受容体刺激により産生する NO が関与するかどうかを調べるため、NOARG の併用、非併用下で麻酔犬腎機能に及ぼす S6c 腎動脈内投与の影響を調べた。その結果、S6c の腎動脈内持続注入により、一過性の腎血管拡張反応とそれに続く持続的な腎血管収縮反応が認められ、加えて顕著な水利尿作用が観察された。また、尿中 NO 代謝物排泄量は S6c の投与により増加した。S6c による一過性の腎血管拡張作用は NOARG 併用投与下で消失したため、本血管拡張作用は ET_B 受容体を介した腎での NO 産生に起因するものと考えられたが、S6c による水利尿作用は、NOARG の併用により影響を受けなかったことから、ET_B 受容体刺激を介し産生された NO は本利尿作用に関与しないことが示唆された。

最後に、ET の ET_B 受容体を介した腎交感神経終末からの NE 遊離抑制作用における NO の関与を明らかにするため、RNS による抗利尿作用並びに NESR の増加に対する S6c 腎動脈内投与の影響を NOARG の併用および非併用下で比較検討した。その結果、S6c の RNS 効果抑制作用は NOARG の併用投与により消失した。したがって、ET は腎交感神経シナプス前膜で ET_B 受容体刺激由来の NO を介して NE 遊離を抑制することが示唆された。

以上、ET は ET_B 受容体刺激により産生した NO を介し、腎交感神経伝達の抑制的調節因子として重要な役割を担っている可能性が考えられた。

論文審査結果の要旨

本論文は、腎交感神経伝達におけるエンドセリンならびに一酸化窒素の機能的役割を明らかにする目的で行われた。

その結果、腎神経電気刺激による抗利尿作用および腎血管収縮作用はこれらペプチドの投与により抑制された。本研究結果から、エンドセリンは ET_B 受容体を介して、腎交感神経終末からのノルエピネフリン分泌を抑制する可能性が示唆された。

次に、エンドセリンの ET_B 受容体を介した腎交感神経終末からのノルエピネフリン遊離抑制作用における NO の関与を明らかにするため、腎神経電気刺激による腎機能変化並びにノルエピネフリン分泌率の増加に対するサラフォトキシシン $S6c$ 腎動脈内投与の影響を N -ニトロソ- L -アルギニンの併用および非併用下で比較検討した。その結果、腎神経電気刺激による腎機能変化並びに腎交感神経終末からのノルエピネフリン遊離に対するサラフォトキシシン $S6c$ の抑制作用は NOS 阻害薬である N -ニトロソ- L -アルギニンの併用等投与により消失することが明らかとなった。

以上、本研究はエンドセリンが ET_B 受容体刺激により産生した一酸化窒素を介して、腎交感神経伝達の抑制的調節因子として重要な役割を担っていることを見出した点で有意義であり、学位審査委員会は博士（薬学）の学位に値すると判断した。