

氏名	古杉 圭司
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 4102 号
学位授与の日付	平成 22 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 1 項該当)
学位論文の題目	血管内皮細胞の血管弛緩反応調節機序に関する血管薬理学的研究
論文審査委員	教授 川崎 博己 教授 黒崎 勇二 准教授 田中 智之

学位論文内容の要旨

血管内皮細胞は、内皮由来弛緩因子と収縮因子の双方を産生することによって血管緊張度を調節し、組織血流量の維持に重要な役割を果たしている。外因性および内因性血管収縮物質による収縮反応は内皮除去により著明に増強されることが知られているが、外因性血管弛緩物質による弛緩反応に対する内皮除去の影響についてはほとんど知られていない。そこで本研究は、ラット腸間膜動脈血管床を用い、経壁電気刺激、および種々の内皮非依存性血管弛緩物質（カルシトニン遺伝子関連ペプチド（calcitonin gene-related peptide ; CGRP）、isoproterenol、sodium nitroprusside）による血管弛緩反応に対する内皮除去の影響と、その発現機序について検討した。

内皮細胞を除去した標本では、経壁電気刺激、CGRP、isoproterenol、および sodium nitroprusside による血管弛緩反応は著明に増強され、その持続時間も延長した。

そこで、内皮細胞除去による弛緩反応増強作用の機序を解明することを目的に、正常内皮保持標本で内皮由来収縮因子及び弛緩因子の阻害薬存在下での各種刺激による弛緩反応の変化を検討した。その結果、シクロオキシゲナーゼ阻害薬 indomethacin、トロンボキサン A₂受容体拮抗薬 seratrodast 及び一酸化窒素（NO）合成阻害薬 L-NAME によって各種弛緩反応の増強が認められた。

さらに、平滑筋細胞の弛緩反応感受性における guanylate cyclase/cGMP/protein kinase G 経路のシグナル伝達系の役割について、本研究結果に既報を含めて考察した結果、可溶性guanylate cyclase の関与は少なく、sodium nitroprusside の可溶性 guanylate cyclase を介さない経路による弛緩反応が亢進されていること、及び、血管平滑筋細胞における protein kinase G 以降のシグナル伝達が内皮細胞により抑制的に制御されていることが示された。

以上の結果より、血管内皮細胞は血管収縮の調節ばかりでなく、血管弛緩も抑制的に調節することにより、血管緊張度をコントロールしていることが示唆された。この弛緩反応の調節は、内皮細胞が内皮由来収縮因子を遊離し、血管平滑筋を収縮に導く他に、平滑筋細胞の弛緩反応に対する感受性を抑制的に制御することによって行われていると考えられる。その因子として血管内皮細胞における血管収縮性プロスタノイド類の産生と血管平滑筋細胞における細胞内情報伝達系の protein kinase G 以降の抑制的制御が関与していると推察される。

論文審査結果の要旨

血管内皮細胞は、内皮由来弛緩因子と収縮因子の双方を産生することによって血管緊張度を調節し、組織血流量の維持に重要な役割を果たしている。外因性および内因性血管収縮物質による収縮反応は内皮除去により著明に増強されることが知られているが、外因性血管弛緩物質による弛緩反応に対する内皮除去の影響についてはほとんど知られていない。そこで本研究は、ラット腸間膜動脈血管床を用い、経壁電気刺激、および種々の内皮非依存性血管弛緩物質(カルシトニン遺伝子関連ペプチド(calcitonin gene-related peptide;CGRP)、isoproterenol、sodium nitroprusside)による血管弛緩反応に対する内皮除去の影響と、その発現機序について検討し、以下結果と結論を得ている。

内皮細胞を除去した標本では、経壁電気刺激、CGRP、isoproterenol、および sodium nitroprusside による血管弛緩反応は著明に増強され、その持続時間も延長した。

そこで、内皮細胞除去による弛緩反応増強作用の機序を解明することを目的に、正常内皮保持標本で内皮由来収縮因子及び弛緩因子の阻害薬存在下での各種刺激による弛緩反応の変化を検討した。その結果、シクロオキシゲナーゼ阻害薬 indomethacin、トロンボキサンA₂受容体拮抗薬 seratrodast 及び一酸化窒素(NO)合成阻害薬 L-NAME によって各種弛緩反応の増強が認められた。

さらに、平滑筋細胞の弛緩反応感受性における guanylate cyclase/cGMP/protein kinase G 経路のシグナル伝達系の役割について検討したところ、可溶性 guanylate cyclase の関与は少なく、sodium nitroprusside の可溶性 guanylate cyclase を介さない経路による弛緩反応が亢進していること、及び、内皮細胞が血管平滑筋細胞における protein kinase G 以降のシグナル伝達を抑制的に制御していることが示された。

以上の結果より、血管内皮細胞は血管収縮の調節ばかりでなく、血管弛緩も抑制的に調節することにより、血管緊張度をコントロールしていることが示唆された。この弛緩反応の調節は、内皮細胞が内皮由来収縮因子を遊離し、血管平滑筋を収縮に導く他に、平滑筋細胞の弛緩反応に対する感受性を抑制的に制御することによって行われていると考えられる。その因子として血管内皮細胞における血管収縮性プロスタノイド類の産生と血管平滑筋細胞における細胞内情報伝達系の protein kinase G 以降の抑制的制御が関与していると示唆する有意義な論文で、博士の学位に値すると判断した。