

氏名	三池 知紘
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 4345 号
学位授与の日付	平成 22 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	肺内動脈の内皮依存性血管反応に関する研究
論文審査委員	教授 川崎 博己 教授 上原 孝 准教授 北村 佳久

学位論文内容の要旨

種々の生理活性物質が血管の内皮依存性弛緩ないし収縮反応を介し筋緊張の調節に関与することが知られ、内皮依存性調節機序の破綻が循環障害や疾患発症に関係していると考えられる。本研究ではウサギ肺内動脈の acetylcholine (ACh) および substance P (SP) による内皮依存性弛緩および収縮反応を観察し、その機序解明を行うと共に部位差を検討し生理的役割を探った。併せて大動脈と腸間膜動脈の ACh および SP による内皮依存性反応も検討した。

ウサギ肺内動脈において SP は収縮標本では低濃度で内皮依存性弛緩反応を、高濃度で内皮依存性弛緩に続く内皮依存性収縮反応を惹起し、非収縮標本で内皮依存性収縮反応を惹起した。種々 tachykinin ペプチドと tachykinin 受容体拮抗薬を用いた検討結果から、SP は同一種の NK₁ 受容体を介し内皮細胞内 Ca²⁺濃度を上昇させ、NO 産生系を活性化して内皮依存性弛緩反応を、TXA₂ 産生を活性化して内皮依存性収縮反応を惹起すること、Ca²⁺濃度上昇に対して NO 産生系の方が速やかかつ高感受性であるため SP 低濃度で内皮依存性弛緩反応のみが、高濃度では内皮依存性弛緩が収縮反応に先行して速やかに発現するものと考えられた。

SP の内皮依存性弛緩反応は末梢部ほど小さかったが内皮依存性収縮反応は異ならなかった。Ca²⁺イオノフォアおよび NO 前駆体による内皮依存性弛緩反応および NO 遊離薬による内皮非依存性弛緩反応の部位差の検討結果から、SP による内皮細胞中 Ca²⁺濃度上昇を介する eNOS 活性化に部位差があり、平滑筋細胞の NO 感受性には部位差がないことが明らかになった。肺内動脈起始部では内皮依存性弛緩反応が優勢に働き肺内血流を保全し、末梢部で内皮依存性収縮反応が優勢となり灌流圧維持に寄与していると考えられる。

一方、正常および糖尿病マウス大動脈標本並びにラット腸間膜動脈正常標本およびエンドトキシン暴露標本において ACh は内皮依存性弛緩反応のみを示し、SP は何ら反応を惹起しなかった。

以上より、灌流圧が低く、比較的筋層の薄い肺内動脈では内皮依存性弛緩反応に加えて収縮反応が惹起され、均一な臓器血流維持のために適正な筋緊張を保っていると推察される。

論文審査結果の要旨

本研究では、ウサギ肺内動脈が substance P に対し内皮依存性弛緩反応と収縮反応を示すことを確認し、両反応の生起メカニズムと生理的役割について検討した。Substance P は肺内動脈において内皮依存性弛緩反応、内皮依存性収縮反応および内皮非依存性収縮反応を惹起した。また、内皮依存性弛緩反応および内皮依存性収縮反応は tachykinin NK₁ 受容体を、内皮非依存性収縮反応は tachykinin NK₂ 受容体を介した。さらに、内皮依存性弛緩反応および内皮依存性収縮反応はそれぞれ内皮における NO 産生および TXA₂ 産生を介した。薬理的解析から、内皮依存性弛緩反応および内皮依存性収縮反応はいずれも同一の tachykinin NK₁ 受容体を介し、受容体活性化後の細胞内 Ca²⁺ 上昇に対する感受性は TXA₂ 産生より NO 産生経路の方が高いことを明らかにした。また、substance P による内皮依存性弛緩反応は末梢部より起始部の方が大きかった。これは substance P による eNOS 活性化能が末梢部ほど低下しているためであると判明した。また、内皮依存性収縮反応は逆に末梢部の方が大きいことを示した。Substance P に対する肺内動脈の反応性は濃度依存的、時間依存的、筋緊張依存的、部位依存的であった。Substance P に限らず細胞内 Ca²⁺ を上昇させる種々の神経性、体液性および物理的刺激が同様の内皮依存性収縮および弛緩機序を作動させ、筋緊張の恒常性に寄与している可能性が高い。低酸素血症も内皮細胞内 Ca²⁺ 上昇を来し、NO や TXA₂ 産生を誘発することが知られている。また、ACh と substance P の部位差が異なったことから類推されるように種々の刺激により内皮依存性弛緩、収縮および内皮非依存性収縮反応の刺激依存性、時間依存性、筋緊張依存性および部位依存性が異なり複雑かつ巧妙に肺循環の恒常性を維持しているものと推察される。さらに substance P など種々の刺激による相反性筋緊張調節機序のバランスの破綻が肺高血圧症などの病態に関与している可能性がある。なお、大容量の血液を通過させシェアストレスが高いマウス大動脈では ACh による NO を介する内皮依存性弛緩反応は見られたが、収縮反応は見られなかった。また、substance P による内皮依存性反応も見られなかった。2 型糖尿病では ACh による弛緩反応の低下は見られたが、内皮依存性収縮反応は出現しなかった。さらに、多くの抵抗血管に血液を送る腸間膜動脈では ACh による NO と EDHF を介する内皮依存性弛緩反応は見られたが、収縮反応は見られなかった。また、substance P による内皮依存性反応も見られなかった。以上より、本研究は、灌流圧が低く、比較的筋層の薄い肺内動脈では内皮依存性弛緩反応に加えて収縮反応の機序が発達し、筋緊張を巧妙に調節し肺胞への均一な血流分布に生理的役割を担っているものと考えられる。一方、灌流圧が高く筋層の厚い大動脈や腸間膜動脈では主に内皮依存性弛緩反応機序が発達し、大量の血液通過のための十分な内径を維持している可能性を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。