

氏 名 (本 籍)	^{みや} 宮 ^{うち} 内 ^{たかし} 卓 (茨 城 県)
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	博 甲 第 776 号
学位授与年月日	平成 2 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当
審 査 研 究 科	医 学 研 究 科
学 位 論 文 題 目	Characteristics of pressor response to endothelin in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats (高血圧自然発症ラットとウィスターキョットラットのエンドセリンに対する昇圧反応の特徴)
主 査	筑波大学教授 医学博士 杉 田 良 樹
副 査	筑波大学教授 工学博士 大 島 宣 雄
副 査	筑波大学教授 医学博士 柏 木 平 八 郎
副 査	筑波大学教授 医学博士 小 町 喜 男
副 査	筑波大学助教授 医学博士 岡 村 健 二

論 文 の 要 旨

〈目 的〉

エンドセリン (ET) は血管内皮細胞が産生する強力な血管収縮性ペプチドで、21個のアミノ酸より構成される。高血圧と ET との関連を検討するため、高血圧自然発症ラット (spontaneously hypertensive rat, 以下 SHR) と対照動物である Wistar-Kyoto ラット (以下 WKY) において、ET に対する昇圧反応の特徴を比較検討した。

〈方 法〉

12週令 (高血圧期) と 6 週令 (正常血圧期) の SHR と、それぞれと同週令の WKY を使用した。安静時無麻酔下のラット尾動脈血圧をテールカフ水銀血圧計にて非観血的に測定して、SHR では高血圧の発症を確認した後、ラットをウレタン (1.5 g/kg を腹腔内に投与) で麻酔した。左頸動脈にカテーテルを挿入し、ET に対する血圧反応を観血的に測定した。すべての in vivo の実験はアトロピン (ムスカリニック受容体遮断薬)、プロプラノロール (β アドレナリン受容体遮断薬) およびブナゾシン (α アドレナリン受容体遮断薬) を前投与し、自律神経による反射の影響を除いて行った。薬物は右大腿動脈より経動脈性に投与した。また、ラットの上腸間膜動脈を摘出して血管リング標本を作成し、クレブスリンガー液 (95% 酸素と 5% 二酸化炭素の混合ガスで通気し 37℃ に保温) 中に懸垂した。リング標本に静止張力 1.0 g をかけ、ET による等尺性収縮を測定した。データは平均値 ± 標準誤差で表示し、有意差検定は多群間の比較には一元配置分散解析を、二群間の比較には

Student's paired T-test を用いた。

〈結 果〉

12週令 SHR の尾動脈血圧 (175 ± 4) は WKY (138 ± 3 , $p < 0.01$) より有意に大であり, SHR は高血圧状態であった。6 週令においては SHR と WKY に差はなかった。はじめに12週令 WKY を用いて検討した。静脈内に投与した ET は用量依存性に強力な昇圧作用をひき起こし, 投与直後の一過性で軽度の降圧反応と, それに引き続く二相性の昇圧反応が認められた。二相性昇圧反応ははじめの一過性 rapid phase と長時間持続する slow phase より成る。アンジオテンシン II (A-Ⅱ) と ET の昇圧作用を比較すると血圧上昇はほぼ同程度であった。しかし A-Ⅱの作用は短時間(数分)だが, ET の作用持続時間は長く 2 nmol/kg で3時間以上であった。カルシウムチャンネル遮断薬であるニカルジピンの低用量 (0.1 mg/kg) 投与により ET の rapid phase はごく軽度によりのみ抑制されたが, slow phase は著明に抑制された。高用量 (1 mg/kg) のニカルジピン投与ではどちらの phase も抑制された。A-Ⅱ受容体遮断薬であるサララシンは A-Ⅱの昇圧作用をほとんど消失させたが ET の昇圧作用は抑制しない。またプロスタグランジン合成阻害薬であるインドメサシンも ET の昇圧作用を抑制しない。これらの結果から ET の作用は A-Ⅱの遊離, または血管収縮性プロスタノイドを介しているのではないことが示された。ET の昇圧作用の用量反応曲線を12週令 SHR と WKY で比較すると, 最大用量 (20 nmol/kg) の時のみ SHR の方が, rapid phase および slow phase ともに有意に大であったが, 他の用量では差がなかった。6 週令では, SHR と WKY に差は認められなかった。摘出腸間膜動脈リング標本での用量反応曲線を比較すると, ET 50%有効濃度 (ED_{50} 値) は12週令 SHR の方が WKY よりも有意に小であった。このことより12週令 SHR で ET 感受性が WKY よりも増大していることが示唆された。また6 週令 SHR の ET の用量反応曲線は, WKY と差がなかった。

〈考 察〉

ET は強力な昇圧物質である A-Ⅱより強力な昇圧作用を示す。ET の昇圧作用は, A-Ⅱやプロスタグランジン, カテコールアミンなどの既知の内因性昇圧物質を介しているのではなく, ET 自体の血管平滑筋に対する直接作用に基づくものと考えられる。その強力で持続的な昇圧作用は, 一部は血管のカルシウムチャンネルの活性化を介していることが示唆された。今日, カルシウムチャンネル遮断薬が高血圧患者の治療薬として広く使用されるが, その降圧作用メカニズムの一部は内因性 ET の昇圧作用に拮抗することにあるかもしれない。高血圧期 SHR の血管で ET に対する収縮反応の感受性が WKY よりも増大しており, ET が高血圧の進展に関与している可能性も考えられる。ET は血管収縮作用のほかに内皮細胞より血管弛緩物質を放出し, ET 投与直後の一過性降圧反応はこれらの血管弛緩物質の遊離によるものと考えられた。

審 査 の 要 旨

エンドセリンは強い血管収縮作用を持つにもかかわらずその生理的意義は明らかではない。本研究はエンドセリンと高血圧との関係を検討し, エンドセリンは血管のカルシウムチャンネルに直接

作用し、その昇圧反応は長時間持続することを見出した。また高血圧自然発症ラットでは、高血圧期の血管がエンドセリンに感受性が高いことを認め、エンドセリンの高血圧への関与の可能性を示した。今後さらに血管攣縮性疾患や高血圧などの病態とエンドセリンとの関連の研究の基本となる価値のある論文である。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格があるものとみとめる。