

氏名(本籍)	むら こと のぶ ゆき 村 越 伸 行 (福 島 県)
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	博 甲 第 2948 号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Vascular endothelin-B receptor system <i>in vivo</i> plays favorable inhibitory role in vascular remodeling after injury revealed by endothelin-B receptor knockout mice (血管エンドセリン-B受容体は傷害後の血管リモデリングに対し抑制的に作用する-ET-B受容体欠損マウスによる解析-)
主査	筑波大学教授 医学博士 榊原 謙
副査	筑波大学助教授 医学博士 鬼塚 正孝
副査	筑波大学助教授 博士(医学) 櫻井 武
副査	筑波大学講師 医学博士 武井 一夫

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

血管リモデリングは動脈硬化病変や冠動脈形成術後の再狭窄病変などの病的血管にみられる重要な病理学的変化の一つである。血管内皮のエンドセリン(ET)のB受容体は血管弛緩因子である一酸化窒素(NO)などの遊離を促進させ、平滑筋増殖抑制作用を有することが知られている。ET受容体拮抗薬は血管疾患に対する有効な治療法として期待されているが、ET-A受容体のみを遮断すべきなのか、ET-A/ET-B両受容体を遮断すべきなのか議論がわかれており、治療法の選択という意味からも受容体サブタイプの解析は重要である。本研究では遺伝子欠損マウスを用いて、血管リモデリングにおける血管ET-B受容体系の役割を解明することを目的とした。

(方法)

ET-B受容体欠損(KO)マウスとして、human dopamin β -hydroxylase promoterにET-B受容体cDNAを連結したtransgeneを導入されたマウスを用いた。18~20週齢のwild type(WT)マウスおよびKOマウスの総頸動脈を結紮し、血流遮断によるマウス血管リモデリングモデルを作成した。2週後に、両総頸動脈を摘出し連続横断切片を作製した。病理学的解析は、血管断面積、内腔面積、内膜面積、中膜面積を計測し、さらにそれらから内膜/中膜面積比および内腔狭窄率を算出した。また、両頸動脈におけるET-1 mRNAの発現および組織NO_x濃度を測定した。さらに、選択的ET-A受容体拮抗薬は両マウスに投与し、血管リモデリングに対する効果を病理学的に評価した。

(結果)

結紮部付近には、WTマウス・KOマウスともに著明な新生内膜が認められ、中膜肥厚も認められた。内膜面積はWTマウスと比較しKOマウスで有意に大であり、内膜/中膜比あるいは内腔狭窄率として表してもKOマウスで有意に大であった。一方、結紮頸動脈における組織NO_x濃度はWTマウスと比較しKOマウスで有意に低下していた。ET-A受容体拮抗薬であるTA-0201の長期投与により、WTマウス・KOマウスともに有意に内膜肥厚が抑

制された。

(考察)

本研究により血管ET-B受容体系は血管リモデリングに対し抑制的に作用し、その作用の一部にNO遊離が関与することが示唆された。また血管ET-A受容体系は血管リモデリングに対し、促進的に作用することが示唆された。ET受容体拮抗薬は動脈硬化性病変や冠動脈形成術後の再狭窄病変などの閉塞性血管疾患に対する有効な治療薬として期待されるが、今なお選択的ET-A受容体拮抗薬が良いのか、ET-A/ET-B両受容体拮抗薬が良いのか明らかでなかった。本研究からこのような病態に対しては、血管ET-A受容体系のみを遮断し、血管ET-B受容体系を遮断しない方が好ましいことが示唆された。

(結論)

ET-B受容体欠損マウスを用いた本研究により、血管ET-B受容体系は血管リモデリングを抑制するという好ましい働きを演じ、その作用の一部にNOが関与することが示唆された。このことから、閉塞性血管疾患に対して、血管ET-A受容体系を遮断することが有効であるのに対し、血管ET-B受容体は遮断しない方が良いことが示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、エンドセリン-B受容体欠損マウスを用いて傷害後の血管リモデリングに血管エンドセリン-B受容体系は抑制的に作用するかどうかの検証を試みたものである。この研究内容は、American Heart Associationの機関誌であるCirculationに投稿中であり現在雑誌編集者との間で採否を巡って論議が交わされつつある状況である。審査会でも、この研究手法について詳細をさらに詰めた方がより質の高い論文となることが指摘された。研究者本人もこの研究の今後の方向性を点を良く把握しており、この研究成果に基づく臨床応用の可能性も開けたことから、今後のさらなる研究の発展を期待させるものであった。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。