

氏名(本籍)	とも べ よう こ 友 部 容 子 (茨城県)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 乙 第 1,003 号		
学位授与年月日	平成 6 年 6 月 30 日		
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当		
審査研究科	医 学 研 究 科		
学位論文題目	高血圧自然発症ラット大動脈平滑筋のエンドセリン-1 に対する 感受性変化の機構とエンドセリン-1 の産生制御に関する研究		
主 査	筑波大学教授	医学博士	庄 司 進 一
副 査	筑波大学教授	医学博士	大 野 忠 雄
副 査	筑波大学教授	医学博士	草 刈 潤
副 査	山之内製薬株式会社筑波研究所長 (筑波大学客員教授) 医学博士 竹 中 登 一		
副 査	筑波大学教授	医学博士	渡 邊 照 男

## 論 文 の 要 旨

目的 エンドセリン-1 (ET-1) と高血圧発症やその進展との関連性を検討する。

対象 高血圧自然発症ラット (spontaneous hypertensive rats: SHR) と Wistar Kyoto (WKY) ラットを用いた。

方法 SHR の高血圧の発症前後の大動脈螺旋標本を用い、対照には WKY ラットをおき、ET-1 の反応性を調べた。次に、正常ラットにおける、内因性 ET-1 産生を制御する因子を調べた。さらに、産生された ET-1 の血管トーンスへの影響を調べるために、Wistar ラット腸間膜動脈灌流系を用い、内因性活性物質による ET-1 産生と、その灌流圧に及ぼす影響を調べた。

結果・考察 1) ET-1 に対する感受性は、高血圧発症前の 6 週齢の SHR では同週齢の WKY ラットと比べて有意差なく、高血圧状態が確立した後の 12 週齢には、同週齢の WKY ラットに対して有意に高くなっていた (収縮の ED50 値が約 1/10)。また、WKY ラットでは感受性は加齢とともに減少するが、SHR では 6 週齢と 12 週齢で有意な差は見られなかった。結果として、12 週齢では SHR の方が WKY ラットより感受性は大きくなっていることがわかった。

2) 大動脈ミクロソーム分画で、ET-1 受容体結合実験を行い、受容体への親和性 (Kd 値) は、SHR, WKY ラットの 6, 12 週齢で有意差なく、結合部位数 (Bmax) は、12 週齢の SHR でのみ、WKY ラット (6, 12 週齢) の約 1.5 倍になっていた。受容体数の変化のみが ET-1 の反応性に影響を与えているとは

考えられず、他の因子が関与していることが推測された。

3) 大動脈平滑筋細胞の膜電位は、12週齢の SHR でのみ、WKY ラットに比べ有意に減少していた。この脱分極を外液のカリウム濃度を上昇させたり、ウアバインを投与したりしておくと、WKY ラットの標本でも SHR と同様な ET-1 に対する高い感受性を示した。ET-1 に対する感受性が高い原因の一つとして、12週齢の SHR の血管平滑筋細胞の静止膜電位がより脱分極側に移行しているためであることが考えられる。

4) ET-1 は、Wistar ラットの腸間膜動脈血管床から放出され、トロンビン、TGF、アンジオテンシン II、アルギニン-バゾプレッシンの刺激で、その放出が促進される。

5) アルギニン-バゾプレッシンは preproET-1 mRNA の発現を増加させ、アクチノマイシン D でこの効果は抑制された。アルギニン-バゾプレッシン刺激では、これが存在しない場合に比べ灌流圧が 6 時間後に有意に高かった。以上のことからアルギニン-バゾプレッシン刺激により産生された内因性 ET-1 が、血管抵抗をコントロールし、循環調節に関与している可能性が考えられた。

## 審 査 の 要 旨

高血圧の発症機序解明のための研究である。高血圧自然発症ラットを用い、エンドセリン-1 (ET-1) に対する大動脈標本の感受性を調べ、対照ラットに比べ、加齢で減少せず、高血圧状態を確立した週齢のラットでは高いままに維持されていることを発見した。またこれに関与している因子としては、血管平滑筋細胞膜電位が有意に脱分極していることと、ET-1 受容体結合部位が増加していることなどを見出した。さらに、正常ラットで腸間膜動脈血管床から ET-1 は放出され、低濃度のアルギニン-バゾプレッシンにより放出が増加し、血管トーンに寄与していることを証明した。これら一連の研究からエンドセリン-1 が高血圧自然発症ラットでは高血圧の発症に深く関与していることが証明され、アルギニン-バゾプレッシン系との関連を示唆する結果も得られた。高血圧という大変多い疾患の発症機序についての研究は臨床医学の視点からも大変重要であり、この研究は今後の発展により高血圧の機序解明へのブレークスルーとなりうるものと高く評価される。

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。