

氏名(本籍)	江木康陽(埼玉県)			
学位の種類	博士(生物工学)			
学位記番号	博乙第2642号			
学位授与年月日	平成25年3月25日			
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当			
審査研究科	生命環境科学研究科			
学位論文題目	The Mechanisms and Pharmacological Actions of Vasoactive Substances on Norepinephrine Release from Renal and Cardiac Sympathetic Nerves (腎および心交感神経からのノルエピネフリン遊離に及ぼす各種薬剤の影響とその作用機序に関する研究)			
主査	筑波大学教授	農学博士	深水昭吉	
副査	筑波大学教授	博士(農学)	谷本啓司	
副査	筑波大学講師	博士(学術)	加香孝一郎	
副査	筑波大学准教授	博士(獣医学)	杉山文博	

論文の内容の要旨

交感神経は心臓、血管、副腎および腎臓などの臓器機能の調節に関わっており、交感神経活性の異常が、高血圧、心不全、腎不全、肥満や睡眠時無呼吸症候群などの病態の原因及び進展に関わっていることが理解されてきた。そのため、交感神経機能の制御機構を明らかにすることが、いくつかの疾患の予防・治療などにとって重要であると考えられている。近年、血管収縮物質である Angiotensin II (Ang II) が交感神経終末からのノルエピネフリン (NE) 遊離を促進することが示され、血管作動性物質によって交感神経活性の伝達が調節されていることが解明されてきた。著者は、血管作動性物質による腎臓及び心臓での交感神経伝達調節に注目して、本研究を実施した。

Ang II は、強力な血管収縮作用をはじめ、さまざまが生理活性を有している。その受容体には Ang II タイプ1 (AT₁) 受容体並びに Ang II タイプ2 (AT₂) 受容体の二種類のサブタイプが存在しており、その生理活性は、胎生期や炎症などの病態を除いて主に AT₁ 受容体を介していることが明らかになっている。著者は、Ang II による NE 遊離促進作用と AT₁ 受容体の関連性について検討を行った結果、Ang II は腎交感神経活性上昇時の AT₁ 受容体を介して、NE 遊離を促進していることを明らかにした。

血管内皮由来弛緩因子の一つである Nitric oxide (NO) は、血管拡張作用並びに抗血小板作用をはじめとしたさまざまは生理活性を有する。心血管系では、NO が Ang II と相反して生理的に拮抗して働いて循環機能を調整している。しかしながら、交感神経伝達調節に関しては両血管作動性物質の相互作用について報告されていなかった。そこで著者は、NO と交感神経からの NE 遊離の関連性について検討した。その結果、NO が腎交感神経活性上昇時の NE 遊離を抑制していることが示唆され、交感神経伝達調節においても、両物質は生理的に拮抗して働いているものと考えられた。

さらに、AT₂ 受容体は、胎児期に広範囲、高レベルに発現され、生後、その発現量は急激に減少し、通常その発現が AT₁ 受容体に比べて低く、虚血、炎症、血管障害、心筋梗塞などに伴い、特異的に発現するこ

とが知られている。近年、心血管系の実験から AT_2 受容体刺激が kininogenase の活性化による bradykinin の産生亢進をもたらし、bradykinin B_2 受容体を介した NO 産生を亢進することが報告されている。著者は、 AT_1/AT_2 受容体シグナルと NO との関係について明らかにするために、心ランゲンドルフ灌流標本を用いた心交感神経刺激実験を行った結果、 AT_1 受容体阻害時に見られる NE 遊離抑制作用は、 AT_2 受容体を介していることを明らかにした。さらに、この AT_2 受容体を介した NE 遊離抑制作用に kinin- NO 産生系が関与することを示した。以上、著者は、Ang II 及び NO が交感神経活性上昇時の交感神経終末からの NE 遊離に相反していることを明らかにした。また、Ang II は、相反する機能を有した AT_1 及び AT_2 受容体を介して交感神経終末からの NE 遊離を調節しており、 AT_2 受容体を介した作用には、一部 NO が関与していることを明らかにした。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究において、血管拡張物質 NO が、末梢臓器における交感神経機能の調節因子としての働きを有することを見出したことは、NO の生理学的な役割に新たな側面を加えるものである。交感神経の神経伝達機能に関して AT_2 受容体の役割については不明であったが、本研究では AT_1 受容体阻害による NE 遊離抑制に AT_2 受容体刺激が関わっていることを示した。これらの結果は、両受容体が相反する働きを担っているだけでなく、すでに臨床応用されている AT_1 受容体拮抗薬の作用機序に内因性の Ang II による AT_2 受容体刺激が関与していることを示唆するものである。以上の結果、 AT_2 受容体が新たな創薬ターゲットになりうることを暗示しており、今後の研究のさらなる発展が期待されるものである。

平成 25 年 1 月 22 日、学位論文審査委員会において、審査員全員の出席のもとに論文の審査及び学力の確認を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生物工学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。