

氏名(本籍)	いわさき さとし 岩佐 敏(茨城県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第2375号
学位授与年月日	平成12年3月24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	Non-selective endothelin receptor antagonist reduces diet-induced hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. ET-1 effect through the ET _B receptor plays an important role in atherogenesis. (非選択的エンドセリン受容体拮抗薬は、アポE欠損マウスの食餌性高コレステロール血症と動脈硬化病変を抑制する。動脈硬化発生におけるエンドセリンB受容体を介したET-1作用の重要性について。)
主査	筑波大学教授 医学博士 山田 信博
副査	筑波大学教授 薬学博士 後藤 勝年
副査	筑波大学客員教授 薬学博士 本田 一男 (山之内製薬(株)筑波研究センター)
副査	筑波大学講師 医学博士 青柳 一正

論文の内容の要旨

(目的)

エンドセリン(ET)-1は、抹梢血管抵抗や血圧の調節の他にも、動脈硬化など様々な循環器系疾患に関与していることが知られている。エンドセリン受容体には、ET_AとET_B受容体の2種類があり、ET_A受容体は血管平滑筋に主に発現して血管収縮をもたらし、ET_B受容体は主に血管内皮細胞に発現して、プロスタサイクリンやNOを介した血管拡張に関与している。最近、我々はヒトおよびマウスの動脈硬化病変でET-1とET_B受容体の発現の増加がみられ、ET_B受容体を介したET-1の作用が動脈硬化形成に重要な役割をしていることを報告した。しかし、選択的ET_B受容体拮抗薬の全身的投与により、抹梢血管抵抗の増加や高血圧が見られることが報告されているため、我々は非選択性ET_{A/B}受容体拮抗薬であるSB209670を用い、高脂血症マウスであるアポ蛋白E欠損マウスの動脈硬化病変に対する抑制効果について検討した。

(対象と方法)

10週齢のオスのアポ蛋白E欠損マウス94匹を以下の4群に分けて検討した。

1. Western-type diet (21%脂肪, 0.15%コレステロール)を負荷しplacebo (0.9%生理食塩水)を投与した群 (n = 24), 2. Western-type dietを負荷しSB209670 (10mg/kg/day)を投与した群 (n = 24), 3. chow dietにplaceboを投与した群 (n = 23), 4. chow dietにSB209670を投与した群 (n = 23)。薬剤は、皮下に留置した浸透圧ミニポンプより12週間投与した。

(結果)

収縮期血圧は、両食餌群ともSB209670の投与による変化は見られなかった。Western-type diet負荷群では、SB209670の投与により血漿コレステロール値の減少、体重の減少が有意に見られたが、血漿中性脂肪値に変化を

認めなかった。超遠心法によるリポタンパク分析では、VLDLとIDL分画のコレステロールの減少が見られた。しかし、chow diet群ではSB209670の投与による血漿脂質や体重の変化は見られなかった。また、両食餌群ともSB209670の投与により、大動脈組織内ET-1含有量の有意の減少と血漿ET-1、NO_x濃度の有意の上昇が見られた。動脈硬化病変はSB209670の投与によりWestern-type diet 負荷群では53%、chow diet群では38%の減少が見られた。組織学的検討では、SB209670の投与により線維筋性被膜の形成を抑制している傾向を示した。

(考察)

非選択性ET_{A/B}受容体拮抗薬であるSB209670の投与により、高脂肪食負荷にて誘発された高コレステロール血症や動脈硬化形成を有意に抑制した。また、SB209670の動脈硬化抑制効果は血漿コレステロール値の減少のみでは説明できず、また以前報告された選択的ET_A受容体拮抗薬の結果と比較してもより強い動脈硬化抑制効果を示していたことより、動脈硬化の発生および進展において、ET_A受容体のみならずET_B受容体を介したET-1の作用が重要な役割を果たしていることを強く示唆している。また、この投与量にて、全身血圧などの変化など特に不都合な副作用は観察されなかった。よって、非選択性ET_{A/B}受容体拮抗薬はヒトの動脈硬化性疾患に対して応用できる可能性が示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、非選択性ET_{A/B}受容体拮抗薬であるSB209670を用いてマウス動脈硬化モデルでの動脈硬化抑制効果を解析したもので、動脈硬化形成におけるエンドセリン系の役割、とくにET_B受容体を介したET-1の作用の重要性を示している。この成果を基に、今後、動脈硬化形成におけるエンドセリン系の病態生理学的役割の解明に向けて更なる進展が期待される優れた研究で、学位論文として高く評価できる。

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。