

Title	神経伝達様物質の血管拡張作用における内皮依存性とアラキドン酸代謝産物の関連性について
Author(s)	中林, 才治
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35298
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	中 林 才 治
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 7669 号
学位授与の日付	昭和62年3月26日
学位授与の要件	医学研究科内科系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	神経伝達様物質の血管拡張作用における内皮依存性とアラキドン酸代謝産物の関連性について
論文審査委員	(主査) 教授 鎌田 武信 (副査) 教授 熊原 雄一 教授 和田 博

論文内容の要旨

[目的]

血管拡張において内皮細胞の果たす役割は大きく、内皮依存性血管拡張因子 endothelium-derived relaxing factor (EDRF) の存在が指摘されているが、未だ本体が明らかにされていない。本研究ではラット胸部大動脈の摘出血管標本を用いて内皮非依存性の血管拡張をもたらす isosorbide dinitrate (ISDN) を対照として、血管周囲の神経終末に分布が確認されている神経伝達(様)物質のアセチルコリン(Ach), サブスタンスP(SP), vasoactive intestinal polypeptide (VIP), calcitonin-gene related peptide (CGRP) による血管拡張における内皮依存性を検討した。またそれらのEDRFとプロスタサイクリン(PGI₂)との関連性を検討して、さらにEDRFがリポキシゲナーゼ産物である可能性に検討を加えた。

[方法ならびに結果]

雄Wistar rat体重約300gを用い、胸部大動脈を摘出し約4mm長の血管リングを作成した。内皮剝離は表面の粗いカテーテルで機械的に擦る操作で行い、内皮剝離状況を鍍銀染色法で確認した。剝離回数が増すにつれて内皮細胞は減少し5回の剝離操作で消失した。PGI₂産生能をみるために血管リングをCa²⁺, Mg²⁺を含むHanks緩衝液1mlに入れ37°Cで30分間インキュベートし、洗浄するという操作を4回おこない、これに神経伝達様物質及びISDNを濃度を変えて加え同様に30分間インキュベートし、上清に産生されたPGI₂を6-keto-PGF_{1α}としてradioimmunoassay法にて測定した。内皮非傷害の血管リングはAch, CGRP, ISDNによってPGI₂産生増加を示した。Achは濃度依存性に、CGRPは10⁻¹⁰, 10⁻⁷Mで有意に増加させ、ISDNは10⁻⁸Mに至適濃度を有する増加を示した。また

内皮剥離操作毎の血管リングのPGI₂産生量は1, 2回の操作で非傷害時と同等ないし増加傾向を示したが, 3回以降では漸減し, 内皮細胞が消失すると半減した。次に, 血管リングを酸素供給した37°C Krebs-Ringer液10mlに浸し, 1gの張力を懸け平衡状態達成後norepinephrine (NE) 10⁻⁶Mで充分収縮させ, 神経伝達様物質あるいはISDNを加えてリングの等尺性張力変動を記録した。内皮剥離回数増加と共に神経伝達様物質による血管拡張は徐々に低下した。Achは収縮性を示すに至り, SP, VIP, CGRPは内皮細胞消失と共にその血管拡張性を失ったが, ISDNは内皮の有無に関わらずに同様な血管拡張性を示した。これら神経伝達様物質の内皮依存性血管拡張に対する各種リポキシゲナーゼ阻害剤, シクロオキシゲナーゼ阻害剤の影響を見るために阻害剤をNE投与の1分前に加えた。選択的5-リポキシゲナーゼ阻害剤AA861 (2-(12-hydroxydodeca-5, 10-diyne)-3, 5, 6-trimethyl-1, 4-benzoquinone) は有意な血管拡張の抑制を示さず, 非選択的リポキシゲナーゼ阻害剤BW755C (3-amino-1-[m-(trifluoromethyl)phenyl]-2-pyrazoline), ETYA (5, 8, 11, 14eicosatetraenoic acid), NDGA (nordihydroguaiaretic acid) 等は有意な抑制を示した。特に強い12-リポキシゲナーゼ阻害作用を有するesculetin (6, 7-dihydrooxycoumarin) は強力な抑制を示した。シクロオキシゲナーゼ阻害剤indomethacinは神経伝達様物質による血管拡張に影響を与えなかった。一方, ISDNの血管拡張作用には各種リポキシゲナーゼ阻害剤, シクロオキシゲナーゼ阻害剤は全く影響を与えなかった。

[総括]

- 1) ラット胸部大動脈の摘出血管リングにおいて, Ach, SPのみならず, VIP, CGRPもその血管拡張作用には内皮細胞の存在が不可欠であり, これら神経伝達様物質の血管拡張作用にはEDRFが介在していると考えられる。
- 2) 血管リングのPGI₂産生能は, 内皮存在下で非存在下よりも2倍以上であり, Ach, CGRP, ISDNの投与で有意な上昇を示したが, SP, VIPの投与では有意な上昇を示さなかった。
- 3) 神経伝達様物質 (Ach, SP, VIP, CGRP) ならびにISDNの血管拡張作用は, シクロオキシゲナーゼを阻害しても全く影響を受けなかった。よって, Ach, CGRP, ISDNによるPGI₂産生増加は血管拡張に主要な役割を果たさず, 神経伝達様物質のEDRFはPGI₂ではないと考えられる。
- 4) 神経伝達様物質のEDRFに対する各種リポキシゲナーゼ阻害剤の影響をみた結果から12-リポキシゲナーゼ阻害作用を有する物質が最もEDRFの作用を抑制し, 神経伝達様物質のEDRFと12-リポキシゲナーゼ阻害剤には密接な関連性が示唆された。

論文の審査結果の要旨

内皮依存性血管拡張は内皮細胞から放出されるEDRF (内皮依存性血管拡張因子) によると考えられているが, その物質の不安定性のため, 同定のみならず特徴も十分解明されていない。

本研究では、ラット胸部大動脈の摘出血管を用い、血管周囲の神経終末に存在する神経伝達様物質の血管拡張にEDRFが関与していることを示し、このEDRFがプロスタサイクリンでないことを確認した。またEDRFを介する血管拡張が12-リポキシゲナーゼ阻害剤でよく抑えられるという性質を明らかにし、12-リポキシゲナーゼ代謝系と密接な関連を示し、EDRFの機能・特性を分析した点において高く評価される。