

Title	循環器系疾患におけるエンドセリンの役割
Author(s)	楠本, 啓司
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39589
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	楠 本 啓 司
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 2 6 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 8 年 2 月 2 2 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	循 環 器 系 疾 患 に お け る エ ン ド セ リ ン の 役 割
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 葛 西 道 生 (副査) 教 授 柳 田 敏 雄 教 授 村 上 富 士 夫

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は生理活性物質エンドセリン-1 (ET-1) の循環系臓器に及ぼす作用ならびに循環器系疾患における役割に関して行った研究をまとめたものである。第I章ではET-1について概説した。

第II章ではET-1の心血管系に及ぼす作用について報告した。ウサギ血管および心筋標本を用いた作用メカニズムの検討により、ET-1の血管収縮作用および強心作用にはL-type Ca channelの活性化が部分的な役割を担っている事、他にも収縮に寄与するメカニズムが存在する事が示唆された。

第III章ではET受容体拮抗薬 TAK-044 を用いて、循環系臓器でのET受容体の性質について検討した。その結果、ラットの心臓および腎臓には2種のET受容体サブタイプ (ET_AとET_B) が存在する事が示された。ET-1はET_A、ET_B両受容体を介して冠血管をれん縮させ、ET_A受容体を介して強心作用を引き起こす事が明らかとなった。また腎血管では主としてET_B受容体刺激により血管れん縮が生じる事が示された。

第IV章では循環器疾患モデルにおける内因性ETの病態生理学的役割について検討した。心筋梗塞、腎不全および高血圧の実験モデルにおいて、内因性ETの作用をTAK-044等により阻害した結果、機能低下や組織障害の改善が認められた。従って、これら循環器系疾患において内因性ETは増悪因子として働く可能性が示唆された。

以上より、ET-1はET_AおよびET_B受容体を介して血管収縮や強心作用等様々な生理活性を示すだけでなく、病態生理学的には循環器系疾患の増悪因子として働くものと考えられた。またET受容体拮抗薬 TAK-044はET_AおよびET_B受容体を阻害することによりET拮抗作用を示し、疾患の進展を抑制する事が明らかとなった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

エンドセリンは21個のアミノ酸からなるポリペプチドで内因性の血管収縮作用を示す物質である。エンドセリンは3種類のアイソマーがあるが、本論文ではその内エンドセリン-1 (ET-1) の循環器系臓器に及ぼす作用ならびに循

循環器疾患における役割に関して行った研究をまとめたものである。

論文は4章からなっており、まず第1章では ET-1 について概説している。第2章では ET-1 の心血管系に及ぼす作用について述べている。ウサギ血管および心筋標本を用いた作用メカニズムの検討により、ET-1 の血管収縮作用および強心作用にはL-型Caチャンネルの活性化が部分的な役割を担っていること、他にも収縮に寄与するメカニズムが存在することを示した。第3章ではET受容体拮抗薬 TAK-044 を用いて、循環器臓器でのET受容体の性質について検討した。その結果、ラットの心臓および腎臓には2種類のET受容体サブタイプ (ET_A 及び ET_B) が存在することが示された。ET-1 は ET_A, ET_B 両受容体を介して冠血管をれん縮させ、ET_A 受容体を介して強心作用を引き起こすことが示された。また、腎血管では主として ET_B 受容体刺激により血管れん縮が生じることが示された。第4章では循環器疾患モデルにおける内因性ETの病体生理学的役割について検討している。心筋梗塞、腎不全および高血圧の実験モデルにおいて、内因性ETの作用を TAK-044 等により阻害した結果、機能低下や組織障害の改善が認められた。従って、これら循環器系疾患において内因性ETは増悪因子として働く可能性が示唆された。

以上のように、ET-1 は ET_A および ET_B 受容体を介して血管収縮や強心作用等様々な生理活性を示すことだけでなく、病態生理学的に増悪因子として働くことを示唆した。また、ET受容体拮抗薬 TAK-044 は ET_A および ET_B 受容体を阻害することにより疾患の進展を抑制することを明らかにした。

以上のように、本論文は循環器系疾患の生理学および薬理学的研究に貢献するものであり、博士論文として価値あるものと認める。