The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Role of Endothelin and Endothelin-A/B Receptors in the Respiratory System
Author(s)	瀧本, 京
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40454
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏　　名	瀧本　京（たきもと　みさと）
博士の専攻分野の名称	博　士（理　学）
学位記番号	第　13257　号
学位授与年月日	平成9年3月25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	Role of Endothelin and Endothelin-A／B Receptors in the Respiratory System （呼吸器系におけるエンドセリンとその受容体の機能解析）
論文審査委員	（主査） 教　授　京極　好正 （副査） 教　授　永井　克也　　教　授　吉川　和明

論文内容の要旨

強力な血管収縮性ペプチド，エンドセリン（ET）には3種類のアイソペプチド（ET-1, ET-2, ET-3）が存在し，またアイソペプチドに対する親和性の違いから2種類の受容体，ET_A，ET_B受容体がクローニングされている。ET_AはET-1, ET-2に対し強い親和性を示すが，ET-3には弱い親和性しか示さない。一方，ET_Bは3種類のアイソペプチドに同等の親和性を示す。ETはこれらの2種類の受容体を介して，多様な薬理学的作用を有していることが明らかになってきている。

このET_AおよびET_B受容体の組織分布を調べることはETによる生体反応の作用部位を実証する有効な方法である。そこで定量的ラジオルミノグラフィー，光顕ラジオオートグラフィー，および膜標本での結合実験によって，2つの受容体サブタイプの組織分布を検討した。その結果，ET_A受容体は心臓，肺，ヒ臓，大腸や消化管に多く存在し，一方ET_B受容体は小脳，肺，肝臓，腎髄質内層および大腸に局在していた。ET受容体は小脳と肺に特に多く存在することが分かり，そこで呼吸器系におけるETとその受容体について更に研究した。

ETの気道収縮作用は平滑筋への直接作用が良く研究されている。モルモット気管平滑筋からの初代培養細胞を用いて，光顕ラジオオートグラフィー，免疫細胞染色および細胞内カルシウム濃度の顕微測定を行った。その結果，神経細胞にET受容体，主としてET_B受容体が存在すること，ETによる神経細胞の興奮の後，遅発性の平滑筋細胞収縮が観察された。ETによる強力で持続性の気道収縮には神経細胞の興奮，神経伝達物質放出による増幅効果の可能性が示唆された。

細胞増殖因子としてのETの作用はET_A，ET_Bのいずれの受容体を介しているかを，ヒト肺由来細胞株CCD-18Luを用いて研究した。ET刺激による［^{3}H］チミジン取り込み，百日咳毒素とコレラ毒素の効果，細胞内cAMP量変化を調べたところ，ET_B受容体はGi蛋白質と共役し，ET_A受容体はGqおよびGs蛋白質と共役していることが示唆された。ETによるこの細胞の増殖は主としてET_A受容体を介した作用であり，ET_B受容体はGi蛋白質を介してcAMP量を減少することによって増殖作用を増幅することが示唆された。

気道上皮は肺血管内皮と共に呼吸器系におけるETの産生部位であることが知られているが，気道上皮細胞のET産生能，受容体サブタイプおよびその作用については不明な点が多い。ヒト気管支上皮細胞を用い，ET産生量とET-1刺激によるプロスタノイドの産生量を測定した。この細胞は血清添加により偏平上皮細胞（最終分化，増殖能なし）に分化しET-1を産生することがわかった。受容体結合実験の結果，受容体はET_Aであることが明らかとなった。ET-

1刺激によって濃度依存的にprostaglandin E_2放出が観察された。一方，未分化の細胞にもET_A受容体は存在するがETは産生せず，プロスタノイド放出は観察されなかったが，上皮細胞増殖因子によって惹起されるDNA 合成をET-1が増幅した。これらより，分化上皮細胞では自己分泌的にET-1によりET_Aを介して主としてprostaglandin E_2が放出され，ETによる気道平滑筋収縮作用と拮抗して平滑筋弛緩を引き起こすこと，また未分化細胞ではETは他己分泌的に補増殖因子として作用することが示唆された。

以上より，肺にはET受容体が特に多く存在し，呼吸器系においてETは気道上皮細胞の分化によって分泌されると共にET_A受容体を介してプロスタノイドの分泌や上皮細胞自身の増殖に関与していることが示された。分泌されたETは，上皮細胞下層の平滑筋に直接収縮物質として作用するだけでなく筋肉の神経細胞のET受容体を介する神経伝達物質の放出によってその効果を増幅する可能性を示唆することができた。また，細胞増殖においてET受容体サブタイプは協同的に機能していることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

滝本君は強力な血液収縮作用を示すことが知られている生理活性ペプチド、エンドセリンについて，それ以外にも多様な薬理作用を示すことから，その受容体の組織別の分布を調べ，特に肺に多く受容体の存在することを明らかにした。そこで呼吸器系組織についてエンドセリンの作用機構を調べ，エンドセリンは気道上皮細胞の分化によって分泌されること，平滑筋に直接，間接に作用して気道収縮を引き起こすこと，受容体を介した刺激によって上皮細胞自身の増殖に関与していることなどを明らかにした。以上，滝本氏の研究はエンドセリンの新しい作用機構を明らかにし，病態との関連の可能性を示唆した点は博士（理学）として十分価値あるものと認める。