

氏 名	かわ な べ よし ぶみ 川 那 辺 吉 文
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2440 号
学位授与の日付	平 成 14 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 脳 統 御 医 科 学 系 専 攻
学位論文題目	Ca <sup>2+</sup> channels involved in endothelin-induced mitogenic response in carotid artery vascular smooth muscle cells. (エンドセリン刺激による内頸動脈血管平滑筋細胞増殖に関するカルシウムチャンネルの同定に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 武 藤 誠 教 授 川 口 三 郎 教 授 橋 本 信 夫

### 論 文 内 容 の 要 旨

エンドセリンは強力な血管収縮物質として単離同定されたが、増殖因子としての働きも有しており、動脈硬化等の病態形成に関与していると考えられている。本研究では、エンドセリン刺激による血管平滑筋細胞の増殖における、細胞外からのカルシウム流入の役割に着目し、エンドセリンによる細胞増殖に関するカルシウムチャンネルを検討した。パッチクランプ法と細胞内カルシウム濃度測定法により、ウサギ内頸動脈血管平滑筋細胞においては、電位依存性カルシウムチャンネルの他に、3種類の電位非依存性カルシウムチャンネルすなわち、2種類のカルシウム透過性を有する非選択的陽イオンチャンネル(NSCC-1およびNSCC-2)とストア作動性カルシウムチャンネル(SOCC)が、エンドセリンにより活性化されることが明らかになった。さらに、これら3種類の電位非依存性カルシウムチャンネルは、カルシウムチャンネルブロッカーであるSK&F 96365およびLOE 908により、薬理的に分類可能であった。つまり、NSCC-1はSK&F 96365非感受性でLOE 908感受性、NSCC-2は両方に感受性、SOCCはSK&F 96365感受性でLOE 908非感受性である。また、電位非依存性カルシウムチャンネルを介する細胞外からのカルシウム流入がエンドセリン刺激による細胞外からのカルシウム流入の大部分を占めていることも示された。次に、エンドセリンによる細胞増殖に対するカルシウムチャンネルの関与を<sup>3</sup>H-thymidine uptake法とMTT assay法を用いて調べた。電位依存性カルシウムチャンネルブロッカーであるニフェジピンを用いた実験結果から、エンドセリン刺激による細胞増殖に対する電位依存性カルシウムチャンネルを介したカルシウム流入の影響は小さいものであった。これに対し、エンドセリン刺激による細胞増殖に対するSK&F 96365及びLOE 908の効果を調べた結果、非選択的陽イオンチャンネルやストア作動性カルシウムチャンネルを介する細胞外からのカルシウム流入が細胞増殖に重要な役割をはたしていることが明らかになった。

以上の論文は、動脈硬化の病態解明に貢献するところが多い。したがって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

エンドセリンは強力な血管収縮物質として単離同定されたが、増殖因子としての働きも有しており、動脈硬化等の病態形成に関与していると考えられている。本研究では、エンドセリン刺激による血管平滑筋細胞の増殖における、細胞外からのカルシウム流入の役割に着目し、エンドセリンによる細胞増殖に関するカルシウムチャンネルを検討した。パッチクランプ法と細胞内カルシウム濃度測定法により、ウサギ内頸動脈血管平滑筋細胞においては、電位依存性カルシウムチャンネルの他に、3種類の電位非依存性カルシウムチャンネルすなわち、2種類のカルシウム透過性を有する非選択的陽イオンチャンネルとストア作動性カルシウムチャンネルが、エンドセリンにより活性化されることを示した。さらに、これら3種類の電位非依存性カルシウムチャンネルは、カルシウムチャンネルブロッカーであるSK&F 96365およびLOE 908により、薬理的に分類可能であった。次に、エンドセリンによる細胞増殖に対するカルシウムチャンネルの関与をニフェジピン(電

位依存性カルシウムチャンネルブロッカー), SK&F 96365 及び LOE 908 を用いて, [<sup>3</sup>H]thymidine uptake 法と MTT assay 法により調べた。そして, エンドセリン刺激による細胞増殖に対し, 電位依存性カルシウムチャンネルを介したカルシウム流入の役割は小さく, 非選択的陽イオンチャンネルやストア作動性カルシウムチャンネルを介するカルシウム流入が重要な役割をはたしていることを示した。

以上の論文は, 動脈硬化の病態解明に貢献するところが多い。したがって, 本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。

なお, 本学位授与申請者は, 平成13年11月19日実施の論文内容とそれに関する試問を受け, 合格と認められたものである。