TITLE:

Ca[2+] entry channels involved in
contractions of rat aorta induced by
endothelin-1, noradrenaline and
vasopressin(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Furutani, Hidekatsu

CITATION:

Furutani, Hidekatsu. Ca[2+] entry channels involved in contractions of rat aorta induced by endothelin-1, noradrenaline and vasopressin. 京都大学, 2003, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2003-03-24

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/148772>

RIGHT:

氏 名	ふる 古 谷 秀 勝
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1826 号
学位授与の日付	平 成 15 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Ca ²⁺ entry channels involved in contraction of rat aorta induced by endothelin-1, noradrenaline and vasopressin. (エンドセリン-1, ノルアドレナリン, バゾプレッシンによるラット大動脈収縮に關与するカルシウム流入チャネル)
論文調査委員	(主 査) 教 授 北 徹 教 授 成 宮 周 教 授 福 田 和 彦

論 文 内 容 の 要 旨

血管平滑筋の収縮と細胞内 Ca²⁺濃度は密接な関係がある。特に平滑筋の持続的な収縮は細胞内 Ca²⁺ストアから細胞質内への Ca²⁺の放出には依存せず、専ら細胞外からの Ca²⁺流入による。これまでの我々の研究により内因性の血管収縮物質であるエンドセリン-1 (ET-1) が3種類の Ca²⁺透過性チャネル—すなわち2種類の非選択的陽イオンチャネル (NSCC-1 および NSCC-2 と命名) とストア作動性カルシウムチャネル (SOCC と略す)—を活性化すること、また、これらのチャネルに対する遮断薬—LOE908 および SK & F96365—を見出した。すなわち、LOE908 は NSCC-1 と NSCC-2 の遮断薬であり、SK & F96365 は NSCC-2 と SOCC の遮断薬である。

本研究では ET-1, ノルアドレナリン (NA) およびバゾプレッシン (AVP) によるラット大動脈の収縮に關与する Ca²⁺透過性チャネルを薬理的に比較検討した。細胞外液中の Ca²⁺ を除去すると、アゴニストによる大動脈輪状標本の収縮および単離大動脈平滑筋細胞での細胞内遊離カルシウム濃度 ([Ca²⁺]_i) の上昇は消失した。L 型電位依存性 Ca²⁺ チャネル (VOCC) 阻害薬のニフェジピンは ET-1 による収縮反応および [Ca²⁺]_i の上昇反応に対し影響を与えなかったが、NA および AVP によるこれらの反応をそれぞれ対照値の70%および65%に抑制した。LOE908 は、ET-1 および AVP による収縮反応と [Ca²⁺]_i の上昇反応のニフェジピン抵抗性の部分を部分的に抑制したが、NA のニフェジピン抵抗性の反応は抑制しなかった。SK & F96365 は、ET-1 および AVP による収縮反応と [Ca²⁺]_i の上昇反応のニフェジピン抵抗性の部分を部分的に抑制し、NA のニフェジピン抵抗性の反応を完全に抑制した。LOE908 と SK & F96365 を組み合わせて投与すると、すべてのアゴニストによるニフェジピン抵抗性の反応は見られなくなった。これらの結果から、ラット大動脈の収縮ではアゴニストの種類によって異なる種類の Ca²⁺ 透過性チャネルが關与することが示された。すなわち ET-1 による収縮では NSCC-1, NSCC-2 および SOCC が關与し、NA では VOCC および SOCC が關与し、AVP では VOCC, NSCC-1, NSCC-2 および SOCC が關与する。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

血管平滑筋の持続的収縮には細胞外からの Ca²⁺ 流入が大きな役割を果たしている。本研究では、内膜を除去したラット大動脈標本を用いて、エンドセリン 1 (ET-1), ノルアドレナリン (NA), バゾプレッシン (AVP) による血管平滑筋収縮における2種類の非選択性陽イオンチャネル (NSCC-1 と NSCC-2), スストア作動性 Ca²⁺ チャネル (SOCC) 及び電位依存性 Ca²⁺ チャネル (VOCC) の關与について薬理的手法により検討した。

VOCC 阻害薬ニフェジピンは、ET-1 による収縮反応と細胞内 Ca²⁺ 濃度上昇には影響しないが、NA と AVP に対する反応を部分的に抑制した。次に、ニフェジピン存在下で解析を行い、VOCC 以外のチャネルの關与について検討した。NSCC-1 と NSCC-2 を阻害する LOE908 は、ET-1 と AVP の反応を抑制したが、NA の反応には影響しなかった。NSCC-2 と SOCC を阻害する SK & F96365 は ET-1, NA, AVP のいずれの反応も部分的に抑制した。これらの結果は、アゴニストの種類により4種類の Ca²⁺ 流入チャネル (VOCC, NSCC-1, NSCC-2, SOCC) の活性化様式が異なることを

示している。

以上の研究は、血管平滑筋収縮における Ca^{2+} 動員機構の解明に貢献し、循環薬理学の発展および血管作動薬の開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）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15年3月4日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。