

氏 名 ^{ふくろ}袋 ^だ田 ^{たか}尚 ^{ひろ}宏
 学位(専攻分野) 博 士 (農 学)
 学 位 記 番 号 論 農 博 第 2211 号
 学位授与の日付 平 成 11 年 1 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 題 目 STUDIES ON ENDOTHELIN RECEPTOR SUBTYPES MEDIATING
 ENDOTHELIN ACTION AND CLEARANCE IN THE LUNGS
 (哺乳類の肺においてエンドセリン作用とクリアランスに関与する受容
 体サブタイプに関する研究)
 (主査)
 論 文 調 査 委 員 教 授 宮 本 元 教 授 今 井 裕 教 授 佐々木義之

論 文 内 容 の 要 旨

血管の収縮弛緩を制御するメカニズムの1つとして、血管内皮細胞から遊離される各種生体内物質による制御がある。エンドセリン-1 (ET-1) は、血管内皮の収縮物質の1つとして1988年に同定された。ET-1はアミノ酸21残基よりなるペプチドであり、その平滑筋収縮作用はこれまでに知られている生体内物質の中で最も強力で、かつ、非常に持続的であるため、その生理学および病態生理学的意義の解明が待たれている。ETの受容体にはETAとETB受容体の2種の受容体サブタイプの存在が知られているが、その分布については種や臓器によって異なる。本論文では、哺乳類の肺における平滑筋の緊張性調節、および、血液循環中ET量の調節におけるET受容体サブタイプの役割について研究した。

本論文は、第1章から第4章より構成されている。

第1章では、ヒト肺動脈におけるET-1による収縮反応には、ETA受容体が優位に関与していることを、収縮実験、結合阻害実験、オートラジオグラフィーの手法を用いて明らかにした。一方、ウサギ肺動脈におけるET-1による収縮反応には、ETB受容体が優位に関与していることを示し、受容体サブタイプに種差があることを明らかにした。

第2章では、第1章に引き続きウサギ肺動脈の受容体サブタイプについて更に詳細に検討した。ウサギ肺動脈ではETB受容体が優位ではあるが、ETA受容体も存在していること、また、本組織におけるET-1による収縮はETB受容体阻害のみでは拮抗されず両受容体を阻害してはじめて拮抗されることを明らかにした。

第3章では、ヒト気管支における受容体サブタイプは、第2章のウサギ肺動脈と同様の特性を有することを示した。また、機序は不明であるが、ETAとETBを同時に阻害してもまだ抑制されにくい性質を持つことを示した。

様々な種や臓器の平滑筋の受容体サブタイプについて検討した結果を要約にまとめている。平滑筋におけるETA受容体とETB受容体の関与の様式は、3種のタイプに分類できることを明らかにした。第1のタイプは、ETA受容体にほぼ完全に支配されている平滑筋、第2のタイプはヒト肺動脈(第1章)でみられたように、ETA受容体により主に支配されているがETB受容体の関与もわずかに見られる平滑筋、第3のタイプはウサギ肺動脈(第2章)やヒト気管支(第3章)でみられたように、ETB受容体が優位ではあるがETA受容体の関与もある平滑筋である。第3のタイプの平滑筋におけるET-1による収縮反応は、ETAとETBの両受容体を阻害しないと抑制されず、しかも両受容体を阻害してもまだ抑制されにくい性質を持つことがわかった。

第4章では、循環血中からのET-1の消失における受容体サブタイプの関与について論じた。In vivoおよび灌流肺標本において放射性ET-1の血中および灌流液中からの衰退を検討した結果、肺のETB受容体がET-1のクリアランスに重要な役割を果たしていることを見出した。ETB受容体を阻害することにより血中のET値が増加するが、その理由としてETB阻害によりET-1のクリアランスが抑制されることが考えられた。

論文審査の結果の要旨

エンドセリン-1 (ET-1) の病態生理学的意義の中で、ET-1 が肺血管や気管支を強く抑制させること、および、肺高血圧患者や喘息患者において血中や肺組織中の濃度が上昇していることから、ET-1 は肺疾患の発症機序に強く関与している因子として注目されている。本研究は哺乳類の肺の血管および気道平滑筋における、ET受容体サブタイプの同定、および、その生理学的役割について検討したものである。本研究の評価すべき点は以下の通りである。

1. 哺乳類の血管におけるET-1 の作用は、血管平滑筋のETA受容体を介して収縮が、また血管内皮上のETB受容体を介して弛緩が引き起こされると一般に考えられていたが、血管平滑筋上にもETB受容体が存在し、収縮に関与することを明らかにした。また、気道平滑筋では、検討した全ての種においてETB受容体が優位であることを明らかにした。

2. 平滑筋におけるETA受容体とETB受容体の関与の仕方が、3種のタイプに分類できることを明らかにした。そのうち、肺血管や気管支で見られるような、ETBが優位ではあるがETAの関与もあるタイプの平滑筋におけるET-1 による収縮反応は、ETAとETBの両受容体を阻害しないと抑制されず、しかもETAとETBの両受容体を同時に阻害してもまだ抑制されにくい性質を持つことを示した。

3. In vivoおよび摘出肺灌流標本において放射性ET-1 の血中および灌流液中からの衰退速度を測定し、肺のETB受容体がET-1 の血中からの速い消失に重要な役割を果たしていることを示し、ETB受容体を拮抗することにより血中ET-1 値の上昇が見られる現象の機序を明らかにした。

以上のように、本論文は血管内皮細胞から遊離される生体内物質による平滑筋緊張性の制御機構の一端を明らかにしたものであり、動物生理学、薬理学および創薬研究開発領域に寄与するところが多い。

よって本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成10年11月19日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。