

審査の結果の要旨

氏名 西松 寛明

本研究は、血管拡張性ペプチドであるアドレノメデュリン (AM) が循環調節系にどのような役割を担っているかを明らかにするために、発生工学的手法を用いて AM トランスジェニックマウス (TG) およびノックアウトマウス (KO) を作成して、内因性 AM の作用機序を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. TG では同腹の WT に比較して、平均血圧で約 15mmHg の血圧低下を示したが、KO では WT に比べて平均血圧で 10mmHg 程度の血圧上昇を示した。内因性 AM が血管拡張作用を有しており、血圧降下作用を有することが示された。
2. 大動脈リング標本での検討では、ACh、AM そして CGRP 等の内皮依存性血管拡張物質は用量依存性に大動脈の張力を低下させたが、その程度は、WT や KO に比べて TG で有意に低下していた。また内皮を剥離することにより三群間の有意差は消失した。内皮剥離による AM ならびに CGRP の血管拡張反応は 50%以上減弱した。AM 受容体拮抗薬である AM(22-52)と CGRP(8-37)の投与により、3 群とも血管収縮作用を示した。これらの拮抗薬は WT や KO に比べて、TG において強かった。また AM 受容体拮抗薬の作用は、内皮を剥離することにより有意差が消失した。E-4021 は単独投与にて用量依存性に血管を拡張させ、L-NAME は血管緊張を増加し、その程度は TG>WT>KO の順であった。また L-NAME ならびに E-4021 の効果は内皮を剥離することにより減弱した。
2. 単離灌流腎での検討では、腎灌流圧の基礎値は、KO、WT に比較して TG で有意に低下していた。ACh、AM や CGRP は用量依存的に RPP を減少させたが、その血管拡張の程度は、KO や WT に比較して TG で減弱していた。一方、L-NMMA では TG でより強い血管収縮を示した。AM 受容体拮抗薬での検討では大動脈リング標本での検討結果と同様で、RPP を増加させ、その程度も TG>WT>KO の順であった。
3. 急性腎不全モデルの検討では TG において血中 BUN 値の上昇は軽度であった。また renal damage score も TG において WT や KO より有意に少なかった。これらの有意差は、L-NAME の前投与によって消失した。NOS 活性の検討結果では、Ca 依存性の NOS において TG>WT>KO の順で活性の上昇を認めた。Ca 非依存性の NOS 活性

は全群で低かった。

以上、本論文では AM の血管拡張作用は内皮剥離、L-NAME の投与により著明に減弱する一方、E-4021 の投与により拡張したことから、AM の血管緊張調節機序は内皮依存性であり、少なくとも一部は NO-cGMP 系を介している事を初めて証明するとともに、これらの薬物による反応が TG で増強し、KO で減弱していたことより、内因性の AM が NO-cGMP 系を活性化していることを示唆した研究である。さらに本研究では、内因性の AM は血管緊張の生理的調節に重要な役割を担っており、さらに AM を過剰発現させることによって虚血・再灌流障害から腎組織を保護することが出来る事を示した。以上、血管生理学の解明に貢献すると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。