

## [課程-2]

### 審査の結果の要旨

氏名 明城 正博

本研究は降圧薬として使用が拡大しているアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) による血管内皮保護作用について、個々の ARB による差も含めて検討するため、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) に対する各種 ARB 処置、健常マウスに対する各種 ARB 投与を行い、血管内皮細胞に保護的に働く酵素の活性変化を観察したものであり、下記の結果を得ている。

1. HUVEC における各種 ARB (valsartan, irbesartan, telmisartan ; いずれも  $10 \mu\text{M}$ ) 処置では、telmisartan 処置で AMPK  $\alpha$ -Thr<sup>172</sup> リン酸化、eNOS-Ser<sup>1177</sup> リン酸化が有意に亢進することが確認され、亢進の程度が  $0.1$ - $10 \mu\text{M}$  の範囲で濃度依存性に増加することが確認された。
2. 健常マウスに対する valsartan, telmisartan 投与後の大動脈内皮の組織免疫染色写真の比較では、コントロール群、valsartan 投与群と比較して、telmisartan 投与群で大動脈内皮のリン酸化 eNOS(Ser1177) が約 1.5 倍に増加していることが観察された。
3. 各種阻害剤、アンタゴニストでの前処置、アデノウイルス感染による dominant negative タンパク過剰発現によるシグナル遮断を利用して、HUVEC における telmisartan 処置による eNOS-Ser<sup>1177</sup> リン酸化亢進に関与するカスケードを検討したところ、p38 MAPK 阻害剤である SB202190 での前処置により、telmisartan による eNOS-Ser<sup>1177</sup> リン酸化亢進が抑制された。
4. NO 産生亢進の指標として細胞内 cyclic GMP 濃度を ELISA 法で測定し、タンパク濃度での補正を行ったところ、HUVEC に対する telmisartan( $10 \mu\text{M}$ ) 処置で補正 cyclic GMP 濃度が約 2 倍に上昇したが、p38 MAPK 阻害剤前処置によって cyclic GMP 濃度の上昇が抑制された。

以上、本論文は血管内皮保護効果という観点から、ARB 投与による影響について薬剤による差、関与するカスケードを含めて検討を行い、血管内皮細胞における telmisartan による AMPK の活性化、eNOS 活性化を明らかにし、さらに telmisartan による eNOS 活性化につながるカスケードとして p38 MAPK の関与を明らかにした。本研究は血管内皮保護効果という新たな側面からの降圧薬の位置付け、選択の基準の 1 つとして貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。