

【別紙2】

審査の結果の要旨

氏名：香取 竜生

本研究は活性窒素種(RNS)の一種であるニトリキシルアニオン(HNO/NO⁻)の作用機序に関与しているとされるカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)、および虚血再還流障害、敗血症、うっ血性心不全などの面で関心を集めているペルオキシニトリト(ONOO⁻)の循環器系への影響の検討を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 覚醒下の犬へのCGRPの全身投与により、正常心では心臓の収縮力が増加し、末梢の血管抵抗は低下したが、心不全状態では血管拡張のみが見られた。神経節をブロックした状態でも同様の収縮力の増加が見られたが、βブロッカーの影響下では増加は見られなかった。
2. 麻酔下の犬へのCGRPの全身投与により心筋間質内のカテコラミン濃度は上昇したが、全身の血中濃度に変化は見られなかった。¹²⁵I]CGRPを用いたオートラジオグラフィーを犬の組織に行ったところ、心筋には結合が見られなかったが、冠動脈、大動脈および星状神経節の周囲には豊富なCGRPレセプターが存在することが判った。単離した心室筋細胞はCGRPに反応しなかったが、摘出された大腿動脈はCGRPにより弛緩することが判った。
3. 覚醒下の犬へのONOO⁻の投与により正常心では心収縮力の低下が見られたが、心不全心では変化が見られなかった。末梢血管抵抗は両者において低下した。分解したONOO⁻を投与したところ末梢血管抵抗は低下し、心拍出量はわずかに上昇したが、心収縮力に変化は見られなかった。ONOO⁻の分解産物と考えられるNO₂⁻を投与したところ、ほぼ同様の作用が見られた。ONOO⁻の全身投与中のNO₂⁻とNO₃⁻の血中測定を行ったところ明らかな上昇が見られた。
4. ONOO⁻とドブタミンによるβ刺激の関係を調べるため、両者を同時投与してみた。正常例ではドブタミンは心収縮・心拍出量とともに増加し、拡張能を改善したが、ONOO⁻は両作用を消滅させた。心不全例でも同じく作用を消滅させたが、末梢血管をより強く拡張させることが判った。分解したONOO⁻は同時投与による影響を示さなかった。一方*in vitro*にてONOO⁻とドブタミンを混合したところ、酸化産物と思われるアミノクロムが検出された。分解したONOO⁻、NO₂⁻、NO₃⁻はドブタミンを酸化することはなかった。
5. 直接作用をしらべるため、マウスの単離心室筋細胞による実験を行った。ONOO⁻は濃度に比例して、サルコメア短縮率を下げ、カルシウムの最大濃度を低下させ、拡張期の濃度を上昇させた。分解したONOO⁻やNO₂⁻は明らかな作用を示さなかった。

以上、本論文は、CGRPは心臓の収縮力を局所の神経からのβ刺激物質の分泌を促進することにより間接的に増加させる一方、血管に対しては、β刺激とは関係なく弛緩作用を及ぼすことを示し、HNO/NO⁻の作用機序とは異なることを示した。また全身で産生されたONOO⁻は、カテコラミンの酸化およびNO、NO₂⁻、NO₃⁻のドナーとして心不全下において血管拡張作用を補助する機構として働いていると考えられ、一方局

所的に産生されたONOO⁻は心筋細胞への直接作用により、心機能を低下させる作用を持つことが示唆された。いずれもRNSの循環器系への作用機序として新しい知見であり、一酸化窒素(NO)や活性窒素種(RNS)の複雑な化学相互作用や生体内での役割の解明に重要な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。