

学 位 論 文 の 要 旨

所 属	三重大学医学部（麻醉科学）	氏 名	横地 歩
<p>主論文の題名</p> <p>Colforsin -induced vasodilation in chronic hypoxic pulmonary hypertension in rats</p> <p>主論文の要旨</p> <p>【目的】</p> <p>Colforsin は水溶性の Forskolin である。直接、Adenylate cyclase を活性化させることで、血管平滑筋細胞内の 3' , 5' -Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) の濃度を上昇させる。その結果、血管平滑筋は弛緩し、血管は拡張する。</p> <p>10日間の低酸素暴露（380 mmHg, 10%酸素）により作成した慢性肺高血圧ラットの肺動脈は、病的な組織変化をともし、このような病的血管における Colforsin の作用は、十分に検討されていない。本研究では、慢性肺高血圧ラットの摘出肺動脈血管片における、Colforsin の血管拡張作用を比較・検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>ラットを2群にわけ、1群は10日間、通常に飼育し、コントロール群（Control群）とした。もう1群は、1/2気圧（380 mmHg, 10%酸素）の環境で10日間飼育し、肺高血圧群（PH群）とした。</p> <p>両群のラットから摘出した肺動脈のリング状血管片は、更に、内皮を温存する群（E+）と、除去する群（E-）に分け、静止張力変化の測定に用いた。</p> <p>一部の実験では、肺動脈を螺旋状血管片とし、内皮を除去した。さらに、膜透過性の蛍光カルシウム指示薬；Fura-PE3/AM で前処置し、静止張力変化と、2波長測光での蛍光反応（蛍光比が細胞内カルシウムイオン濃度の変化を反映）の同時測定に用いた。</p>			

（注） 2, 0 0 0 字以内にまとめて記入すること。

【結果】

Colforsin の血管拡張作用は、Control (E+) 群に比べ、PH (E+) 群で有意に減弱していた。

Colforsin の血管拡張作用は、Control (E-) 群に比べ、PH (E-) 群で有意に減弱していた。

Control 群では、Colforsin の血管拡張作用は、内皮除去による影響を受けなかった。

PH 群では、Colforsin の血管拡張作用は、内皮除去により、有意に減弱した。

Control (E+) 群では、Colforsin の血管拡張作用は、一酸化窒素 (NO) 合成酵素阻害剤による影響を受けなかった。

PH (E+) 群では、Colforsin の血管拡張作用は、NO 合成酵素阻害剤により有意に減弱した。PH (E+) 群の濃度作用曲線は移動し、PH (E-) 群の濃度作用曲線に接近した。

膜透過性の cAMP アナログである 8-bromo-cAMP の血管拡張作用を検討した。

Colforsin での結果とは異なり、Control (E+) 群と、PH (E+) 群では有意差がなかった。

Colforsin での結果と同様に、Control (E-) 群に比べ、PH (E-) 群で有意に減弱していた。

Colforsin での結果と同様に、Control (E+) 群と、Control (E-) 群では有意差がなかった。

Colforsin での結果と同様に、PH (E+) 群に比べ、PH (E-) 群で有意に減弱していた。

蛍光比変化（細胞内カルシウムイオン濃度の変化を反映）と張力変化の同時測定を試みた。

蛍光比変化については、Control 群と PH 群間に有意差を認めなかった。しかし、その蛍光比変化にともなう張力変化は、Control 群に比べ PH 群で有意に少なかった。

【結論】

cAMP を介する血管拡張薬の作用 (β -adrenergic receptor の活性化を伴わないタイプ；Colforsin 及び 8-bromo-cAMP) を、組織変化を伴う慢性肺高血圧ラットの肺動脈で検討した。

これらの cAMP を介する血管拡張薬の作用は、組織変化を伴う慢性肺高血圧ラットの肺動脈では障害されていることがわかった。

血管平滑筋の弛緩反応の障害には、平滑筋細胞内のカルシウムイオン濃度の変容や、平滑筋の収縮単位のカルシウム感受性の変容が関与している可能性が、考えられる。

正常肺動脈と異なり、慢性肺高血圧ラットの肺動脈では、内皮が代償的に働き、血管拡張作用を補っていることがわかった。この内皮の代償的な働きには、内皮の NO の関与が示唆された。

Colforsin は、正常な肺動脈において、cAMP を介する平滑筋弛緩作用を有する。一方、組織変化を伴う慢性肺高血圧血管においては、cAMP を介する平滑筋弛緩作用のほかに、内皮の NO を介する作用 (cGMP を介する平滑筋弛緩作用) をも有する可能性がある。