

## 学 位 論 文 要 約

博士論文題目 内皮依存性弛緩反応における一酸化窒素と内皮由来過分極因子の

生理的バランスの重要性

東北大学大学院医学系研究科 医科学 専攻

内科病態学 講座 循環器内科学 分野

氏名 神戸 茂雄

背景：血管内皮細胞は EDRF (endothelium-derived relaxing factor ; 内皮由来弛緩因子) と総称される複数の血管弛緩因子を産生・遊離して血管トーンスを調整している。この EDRF には 3 種類の因子が知られており、PGI<sub>2</sub> (prostacyclin ; プロスタサイクリン)、NO (nitric oxide ; 一酸化窒素)、EDHF (endothelium-derived hyperpolarizing factor ; 内皮由来過分極因子) の順に発見・同定されてきた。これら 3 種類の EDRF の血管弛緩反応への寄与度は血管径に応じて大きく異なることが知られている。すなわち PGI<sub>2</sub> を含む血管拡張性プロスタグランジン類の寄与度は他者より小さいが血管径によらずほぼ一定の関与がある。一方、太い血管(導管血管)では NO が、微小血管(抵抗血管)では EDHF が主な血管弛緩因子として働くことで、生理的なバランスが取られている。著者らの研究グループはこれまでの研究により、EDHF の本体の一つが eNOS (endothelial nitric oxide synthase ; 内皮型一酸化窒素合成酵素) から生理的濃度で産生される H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (hydrogen peroxide ; 過酸化水素) であることを、ヒトを含む複数の動物種で明らかにしてきた。また、血管径による NO と EDHF の寄与度の違いに、eNOS を機能的に抑制している Cav-1 (caveolin-1 ; カベオリン 1) の関与が重要であることを最近報告した。しかしながら、こうした血管径に応じた NO と EDHF の生理的なバランスの生物学的な意義は明らかにされていない。そこで本研究では、eNOS 機能を遺伝子工学的に強制増強させた 2 系統のマウス、すなわち Cav-1-KO (caveolin-1-knockout mouse ; カベオリン 1 欠損マウス) と eNOS-Tg (endothelium-specific eNOS transgenic mouse ; 内皮特異的 eNOS 過剰発現マウス) を用いて、心血管系の恒常性維持における NO と EDHF の生理的バランスの意義を検証した。

方法と結果：WT (wild-type mouse ; 野生型マウス)、Cav-1-KO、eNOS-Tg の 3 系統を使用した。Griess 法で測定した血漿中 NOx (nitrite/nitrate ; 窒素酸化物) 濃度は Cav-1-KO および eNOS-Tg とともに WT よりも約 2 倍高値であった。大動脈(血管径 800~900  $\mu$ m) および腸間膜動脈分枝(血管径 200~250  $\mu$ m) の摘出血管を用いた等尺性張力測定実験では、内皮依存性弛緩反応において、大動脈では 3 系統ともに NO が主成分であったが、腸間膜動脈では Cav-1-KO と eNOS-Tg とともに NO 成分が増大し本来の EDHF 成分が減弱していた。また、Langendorff 型灌流心モデルを用いた冠流量測定実験でも同様に、Cav-1-KO と eNOS-Tg のいずれも EDHF 成分が著明に減弱していた。これらの結果から、抵抗血管レベルの腸間膜動脈分枝ならびに冠微小循環において、

(書式 18) 課程博士

本来の NO と EDHF のバランスが逆転していたことが確認された。心血管系の表現型としては、eNOS-Tg は低血圧を呈し、Cav-1-KO は正常血圧にもかかわらず求心性の左室肥大を呈した。さらに、大動脈縮窄による心臓への圧負荷に対して、Cav-1-KO と eNOS-Tg のいずれも WT と比較して、長期生存率が有意に悪化し、左室収縮不全および心筋虚血の進行度、冠流量増加反応の減弱の程度がより顕著であった。

結論: 内皮依存性弛緩反応におけ NO と EDHF の生理的なバランスが崩れることにより心血管系の恒常性維持に破綻が生じ得るという新たな知見が得られ、両者の生理的なバランスの重要性が示唆された。