

(36)

氏名(生年月日)	シエン 沈	ジン 菁
本籍		
学位の種類	博士(医学)	
学位授与の番号	乙第2178号	
学位授与の日付	平成14年11月15日	
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)	
学位論文題目	The role of endothelin in oxygen-induced contraction of the ductus arteriosus in rabbit and rat fetuses (家兎のラット胎仔動脈管の酸素で誘発される収縮におけるエンドセリンの役割に関する研究)	
論文審査委員	(主査) 教授 笠貫 宏 (副査) 教授 江崎 太一, 三橋 紀夫	

論文内容の要旨

〔目的〕

動脈管は出生前には開いているが、生後閉じる。生後動脈管が閉じる機序は、呼吸開始にともなって動脈血中酸素分圧が上昇することが主な原因と考えられている。酸素により動脈管が収縮する機序は未だ不明である。酸素により動脈管組織中のエンドセリン濃度が上昇して動脈管収縮を促すという説があるが、未だ議論のあるところである。

本研究の目的は、家兎とラット胎仔動脈管を用いて、酸素による動脈管収縮におけるエンドセリンの役割を調べることである。

〔対象および方法〕

胎生30日(満期は31日)の家兎胎仔と胎生21日(満期は22日)のラット胎仔から動脈管を摘出した。動脈管の単離灌流標本作製し、動脈管が発生する張力を測定した。灌流液と平衡させる混合ガスの酸素濃度を0%から95%へと変えて、酸素による収縮を測定した。灌流液の中にエンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンを含む場合と含まない場合で、酸素による収縮を比較した。また、内皮を除去した動脈管で酸素による収縮を調べ、内皮の関与について検討した。また、動脈管灌流後の液中のエンドセリン濃度を測定した。さらに、エンドセリン抗体を用いて、動脈管組織を免疫染色し、エンドセリンの局在を調べた。

〔結果〕

内皮付きの家兎動脈管では、酸素による収縮はボセンタンで13%阻害された。内皮を除去した家兎動脈管では、ボセンタンは有意の収縮阻害作用を示さなかった。内皮付きのラット動脈管では、酸素による収縮はボセンタンで44%阻害された。内皮を除去したラット動脈管では、酸素による収縮は内皮のある動脈管より20%少なく、ボセンタンは酸素による収縮をさらに24%阻害した。

酸素は、内皮付きの家兎動脈管灌流後の液中エンドセリン濃度を上昇させたが、内皮を除去した動脈管では上昇させなかった。

免疫染色では、家兎、ラットともに、動脈管の内皮と中膜平滑筋にエンドセリンを認めた。家兎では平滑筋層に比べて内皮でより強くエンドセリンが染色されたが、ラットでは内皮と平滑筋層で同様に染色された。

〔考察〕

酸素による動脈管収縮がエンドセリン受容体拮抗剤で有意に阻害されたことは、酸素による動脈管収縮において少なくとも一部はエンドセリンが関与していることを示唆する。ボセンタンの阻害作用が家兎とラットで異なったことは、エンドセリンの関与に種差があることを示す。また本実験の結果は、家兎では酸素による動脈管収縮におけるエンドセリンの関与は少なく、しかも酸素が、平滑筋層からではなく、内皮からのエンドセリン分泌を促していることがわかった。一

方, ラットではエンドセリンの関与が大きく, しかも酸素により, 内皮と中膜平滑筋層の両方からほぼ同等にエンドセリン分泌がうながされる。

〔結論〕

酸素による動脈管収縮において, 少なくとも一部にはエンドセリンが関与しているが, その役割には種差がある。

論文審査の要旨

生後動脈管が閉じる主な機序は動脈管血中酸素分圧の上昇と考えられているが, その機序は未だ不明である。本研究の目的は家兎とラット胎仔動脈管を用いて, 酸素による動脈管収縮におけるエンドセリンの役割を調べることである。

内皮付きの家兎動脈管では酸素による収縮はエンドセリン受容体拮抗剤であるボセンタンで13% 阻害されたが, 内皮を除去するとボセンタンは有意の収縮阻害作用を示さなかった。内皮付きラット動脈管では酸素による収縮は, ボセンタンで44% 阻害され, 内皮を除去してもボセンタンは酸素による収縮をさらに24% 阻害した。免疫染色は家兎では平滑筋層に比べて内皮でより強くエンドセリンが染色されたが, ラットでは内皮と平滑筋層で同様に染色された。

家兎では酸素による動脈管収縮におけるエンドセリンの関与は少なく, 酸素は内皮からのエンドセリン分泌を促し, 一方, ラットではエンドセリンの関与が大きく, 酸素により内皮と中膜平滑筋層の両方からほぼ同等にエンドセリン分泌がうながされることが示唆される。従って, 本論文は酸素による動脈管収縮においてエンドセリンが関与したことを示し, かつ種差の存在を明らかにした学術上意義の高いものである。

主論文公表誌

The role of endothelin in oxygen-induced contraction of the ductus arteriosus in rabbit and rat fetuses (家兎とラット胎仔動脈管の酸素で誘発される収縮におけるエンドセリンの役割に関する研究)

Heart and Vessels Vol 16 No5 181-188 頁 (2002年7月10日発行) Jing Shen, Toshio Nakanishi,

Hong Gu, Sachiko Miyagawa-Tomita, Gui-Rong Wu, Kazuo Momma, Makoto Nakazawa

副論文公表誌

The effect of vitamin A on contraction of the ductus arteriosus in fetal rat (ラット胎仔動脈管の収縮に対するビタミンAの効果に関する研究). *Pediatr Res* 49(6) : 747-754 (2001) Wu GR, Jing S, Momma K, Nakanishi T