

(22)

氏名(生年月日)	コ 眞	ケイ 桂	エイ 栄
本籍			
学位の種類	博士(医学)		
学位授与の番号	乙第2164号		
学位授与の日付	平成14年9月20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 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)		
論文審査委員	(主査) 教授 笠貫 宏 (副査) 教授 黒澤 博身, 溝口 秀昭		

論文内容の要旨

〔目的〕

血管平滑筋の分化, 成熟にレチノイン酸が関与しているという報告がある。未熟な胎仔の動脈管は生後に収縮しにくい傾向があるが, 動脈管収縮機構の発達におけるレチノイン酸の役割は不明である。本研究の目的は, ①未熟仔動脈管の収縮機構について研究すること, ②動脈管の収縮機構に対するビタミンA(レチノイン酸の前駆物質)投与の効果を調べることである。

〔対象および方法〕

妊娠ラットにビタミンA(3,000IU/kg体重)(ビタミンA群), ないしサフラワー油(コントロール群)を筋注した。胎生19, 20, 21日(満期は21.5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と細胞内Ca濃度([Ca]_i)を測定した。灌流液を変えて, ①酸素による収縮(灌流液と平衡させる混合ガスのO₂濃度を0%から5, 30, 95%へと増加), ②ノルアドレナリン(細胞内器官からCaを放出させる薬剤)による収縮, ③高KCl液による収縮(脱分極による収縮)を測定した。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も検討した。

〔結果〕

コントロール群(C群)19日胎仔では, 酸素による収縮も[Ca]_i上昇も認められなかったが, ビタミンA群19日胎仔では酸素による収縮と[Ca]_i上昇を認めた。20日, 21日胎仔では, C群, ビタミンA群共に酸素による収縮を認めたが, ビタミンA群では, より酸素濃度が低くても収縮する傾向を認めた。ノルアドレ

ナリンによる収縮は, 19日胎仔C群とビタミンA群で同様に認め, [Ca]_i上昇も認めた。高KClによる収縮と[Ca]_i上昇は全ての日齢群で認め, ビタミンA投与で変化しなかった。内皮を除去した動脈管でも, 酸素による収縮に対するビタミンAの効果は, 内皮を温存した動脈管の場合と同様であった。

〔考察〕

酸素が動脈管収縮を起こす機序は, 酸素が平滑筋細胞を脱分極させて細胞内へのCa流入が増加し, Ca流入の増加は筋小胞体からのCa放出を起こして細胞内Ca濃度が上昇し, 動脈管が収縮すると考えられている。高KClとノルアドレナリンによる動脈管収縮と細胞内Ca濃度が, どの日齢群でも認められ, C群とビタミンA群の間に有意差がなかったことは, ①未熟動脈管(胎生19日)でも収縮機構のうち膜電位脱分極, 細胞内Ca増加, 収縮蛋白の活性化の過程は既に発達している, ②ビタミンA投与でもこれらの過程は変化をうけないことを示す。

さらに今回の結果は, ①未熟動脈管(胎生19日)では酸素を感受する機構が未熟である, ②ビタミンAの投与によって動脈管の酸素に対する感受性が増加することを示した。内皮を除去した動脈管でも, 酸素による収縮に対するビタミンAの効果は, 内皮を温存した動脈管の場合と同様であったことは, ビタミンAは平滑筋細胞に直接効果を及ぼしていることを示唆する。

ビタミンAの誘導体, レチノイン酸は血管平滑筋やその他いろいろな細胞の分化を促す作用がある。今回

の研究は、レチノイン酸が動脈管の酸素感受機構の発達に関与しており、その外部投与によって酸素感受機構の発達に関与しており、その外部投与によって酸素感受機構の発達を促進できる可能性を示唆した。

〔結論〕

未熟胎仔の動脈管は酸素による収縮が起こりにくいが、それは動脈管の酸素に対する感受性が低いためである。ビタミン A の投与によって、動脈管の酸素に対する感受性が増加する。

論文審査の要旨

動脈管収縮機構の発達におけるレチノイン酸の役割は不明である。本研究の目的は未熟仔動脈管の収縮機構およびその収縮機構に対するビタミン A (レチノイン酸の前駆物質) 投与の効果を調べることである。

妊娠ラットにビタミン A ないしサフラワー油を筋注し、胎生 19, 20 または 21 日のラット胎仔から動脈管を摘出し、動脈管が発生する張力と細胞内 Ca 濃度を測定した。灌流液をかえて酸素による収縮、ノルアドレナリンによる収縮、高 KCl 液による収縮を判定した。高ノルアドレナリンによる動脈管収縮と細胞内 Ca 濃度増加が、どの日齢群でも認められ、コントロール群とビタミン A 群の間に有意差はなかった。しかし、未熟動脈管 (胎生 19 日) では酸素を感受する機構が未熟であり、ビタミン A の投与によって、動脈管の酸素に対する感受性が増加した。

内皮を温存した動脈管でも、酸素による収縮に対するビタミン A の効果が認められたことからビタミン A は平滑筋細胞に直接効果を及ぼすことが示唆される。従って、本論文はレチノイン酸が動脈管の酸素感受機構の発達に関与しており、その外部投与によって酸素感受機構の発達を促進できる可能性を示唆した学術上意義のある論文である。

主論文公表誌

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 Vol 49 No 6 747-754 頁 (2001 年 6 月 1 日発行) WU Gui-Rong, Jing Shen, Momma Kazuo, Nakanishi Toshio

副論文公表誌

- 1) A Ca^{2+} channel blocker-like effect of dehydrocurdione on rodent intestinal and vascular smooth muscle (齧歯動物の腸管と血管平滑筋におけるデハイドロカージオンの Ca 拮抗剤様の効果). Eur J Pharmacol 403 (3) : 235-242 (2000) Irie K, Yoshioka T, Nakai A, Ochiai K, Nishikori T, Wu G-R, Shibuya H, Muraki T