

氏名 西^{にし} 健^{たけし}
学位の種類 博士(歯学)
学位授与番号 岩医大院歯博第236号
学位授与の日付 平成19年3月13日
学位論文題目 ブタ舌動脈血管平滑筋に対する炎症性ケミカルメディエータの影響

論文内容の要旨

I. 研究目的

超高齢社会の到来と医療の発展により、高齢者が歯科を受診する機会が増加している。高齢者は複数の全身疾患を持っていると言われ、なかでも動脈硬化が主な要因とされる本態性高血圧を合併することが多い。近年、高血圧の原因である動脈硬化は血管壁の慢性炎症の関与が大きいとして注目され、高血圧性血管障害の発生機序においても炎症が必須の役割を果たすことが明らかになりつつある。これまで炎症時に出現するとされる各種のケミカルメディエータが、口腔領域での血管平滑筋に対する作用を検討した報告はみられない。そこで本実験では、これらケミカルメディエータに注目し、舌動脈血管平滑筋に対して、どのような作用を示すのかを解明することを目的として、等尺性収縮及び細胞内カルシウムイオン濃度 ($[Ca^{2+}]_i$) 変化を同時測定し、検討した。

II. 研究方法

ブタ舌動脈血管平滑筋の輪状標本を作製し、血管内皮を剥離した標本〔血管内皮(-)〕と血管内皮を剥離しない標本〔血管内皮(+)]〕とに分けた。それぞれの標本を $[Ca^{2+}]_i$ 測定装置 AQUACOSMOS (HAMAMATSU) の恒温槽内に装着し、刺激薬として40mM KCl, ノルアドレナリン (NA), U46619をそれぞれ投与した後、アセチルコリン (ACh) とブラジキニン (BK) をそれぞれ投与し、その際発生する等尺性収縮張力及び蛍光強度比を同時に測定し、検討した。

III. 研究成績

1. 血管内皮(+)⁺の標本では、ACh 及び BK は①NA, U46619による平滑筋の収縮及び $[Ca^{2+}]_i$ の増加を抑制した。②KCl による平滑筋の収縮及び $[Ca^{2+}]_i$ の増加は NA, U46619に比較して、ある程度しか抑制しなかった。③BK による U46619の抑制は一過性であった。
2. 血管内皮(-)⁻の標本では、ACh 及び BK は全ての刺激薬による平滑筋の収縮及び $[Ca^{2+}]_i$ の増加を抑制しなかった。

IV. 考察及び結論

1. ブタ舌動脈血管平滑筋において、ACh 及び BK による収縮抑制は、血管内皮細胞依存性であり、かつ $[Ca^{2+}]_i$ の減少が関与することが示唆された。
2. 受容体刺激である NA 及び U46619, 脱分極刺激である KCl に対する ACh 及び BK による抑制程度には差がみられた。受容体刺激によって活性化される PI 代謝回転は G キナーゼによって抑制されること、cGMP を介する血管作動性物質は PI 代謝回転を抑制することの報告や、G キナーゼの関与する血管弛緩性物質が脱分極刺激による収縮に対してよりも受容体刺激に対して弛緩作用が強いとの指摘から、本実験においても受容体刺激と脱分極刺激に対する ACh 及び BK の抑制に差がみられたと考える。
3. BK は U46619に対し、一過性の抑制変化を示した。ブタ脳底動脈の実験では、本実験と同じ一過性の抑制変化がみられ、その理由として BK は、NO を遊離して弛緩反応を示し、次に PGH₂ を遊離して収縮する、2相性の変化を示すと報告している。本実験においても同様な2相性変化を示したものと思われるが、本実験では、BK の2相性の変化は U46619投与時にだけみられた。このことは PGH₂ 遊離が収縮反応の本体であるなら、PGH₂ を基質

として生成される U46619 と BK の同時投与により PGH_2 は遊離されやすい環境下にあったためではないかと推察された。以下の結論を得た。

1. ACh, BK による NA, 高 KCl 及び U46619 刺激の収縮抑制は、血管内皮細胞依存性であり、その収縮の抑制には $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の減少が関与することが示唆された。
2. 高 KCl 刺激の収縮に対する ACh, BK による抑制は受容体刺激に対する抑制より弱いことが示唆された。
3. BK 投与は、U46619 刺激による収縮張力及び $[\text{Ca}^{2+}]_i$ に対し、2 相性の変化を示した。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 城 茂 治 (歯科麻酔学講座)
副査 教授 北 田 泰 之 (口腔生理学講座)
副査 教授 加 藤 裕 久 (歯科薬理学講座)

これまで動脈硬化に関連する血管炎症性ケミカルメディエータが口腔領域の血管平滑筋にどのような作用を示すのかを検討した報告はみられない。本研究は、これらケミカルメディエータが舌動脈血管平滑筋に対してどのような作用を示すのかを解明することを目的として、等尺性収縮張力及び細胞内カルシウムイオン濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) の変化を同時測定し、検討したものである。

その結果、血管内皮(+)の標本では、ACh 及び BK は NA, U46619 (トロンボキサン A_2 類似物質) による平滑筋の収縮及び $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の増加を抑制した。一方、ACh 及び BK は、KCl による平滑筋の収縮及び $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の増加も抑制したが、NA, U46619 に比較して弱かった。また、BK による U46619 の抑制は一過性であった。血管内皮(-)の標本では、ACh 及び BK は NA, U46619, KCl による平滑筋の収縮及び $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の増加を抑制しなかった。

以上の結果から、ACh, BK は NA, KCl 及び U46619 刺激による収縮を抑制すること、さらに、その抑制は、血管内皮細胞依存性であり、 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の減少が関与することが分かった。また、ACh, BK は、電位依存性刺激の収縮に対する抑制より受容体刺激に対する抑制のほうが強いことが示唆された。また、BK は、U46619 存在下では、拡張と収縮の 2 相性変化を示すことも示唆された。

以上より、本研究で得られた結果は、全身の動脈硬化のある環境下で増加していると考えられる炎症性ケミカルメディエータが口腔領域の血管平滑筋にどのような影響を与えるのかを解明するための基礎的データとなり、今後の臨床研究にも貢献するものと考え、学位論文に十分値すると評価した。

試験・試問の結果の要旨

著者から本論文に関する概要について説明がなされ、研究目的及び方法、結果に対する考察について試問した結果、適切で明解な解答が得られた。今後の研究の展望もあり、審査担当者による建設的な助言を研究に組み入れて、さらなる研究の継続に意欲を示した。また歯科麻酔学、麻酔全般に関する知識も十分に有し、学位授与に値する学識と研究指導能力を有するものと認めた。