

O-17. 閉経モデルラットにおける内皮由来弛緩因子群の変化とその分子機構

北海道大学大学院医学研究科循環器病態内科学¹, 札幌医科大学医学部薬理学², 国立長寿医療センター研究所ラジオアイソトープ管理室³, 北海道大学大学院医学研究科細胞薬理学⁴

縄手 聡¹, 深尾 充宏², 滝川 修³, 三輪 聡一⁴

【目的】血管弛緩反応には, NO, PGI₂, EDHF の 3 種類の内皮由来弛緩因子が重要な役割を果たしている。閉経後女性における冠動脈疾患の増加はエストロゲンの抗動脈硬化作用が減少するためと考えられている。最近, エストロゲンの抗動脈硬化作用機序として, 脂質代謝改善作用以外の血管弛緩反応への関与が注目されている。本研究では, ラット閉経モデルの腸間膜動脈を使用し, これら弛緩因子の変化について検討した。【方法】40 週齢の雌性 Wistar ラットを偽手術群 (CON), 卵巣摘出群 (OVX), 卵巣摘出+エストロゲン補充群 (OVX+E2) の 3 群に分け, 4 週後に腸間膜動脈を摘出し, 内皮依存性弛緩反応および膜電位を測定した。さらに, eNOS, eNOS 活性調節蛋白である caveolin-1・calmodulin・hsp90 および EDHF 関連蛋白である connexin-43 の発現レベルを Western ブロットにより解析した。【結果】total の内皮由来弛緩反応は 3 群間で差を認めず, また, COX 阻害剤で影響を受けなかった。EDHF による弛緩反応及び過分極反応は OVX 群で減弱するとともに, EDHF 関連蛋白 connexin-43 も低下した。逆に, NO 由来弛緩反応は OVX 群で増強した。eNOS レベルは 3 群間で差を認めなかったが, その活性抑制因子である caveolin-1 が低下した。これらの変化は OVX+E2 群では回復した。【結論】卵巣摘出により, ラット腸間膜動脈における内皮由来弛緩反応は全体として変化しなかった。しかし, 内皮由来反応を個々に解析すると, EDHF 反応は低下し, NO 反応は増加していた。EDHF 反応の低下は connexin-43 の発現低下に, 一方, NO 反応の増強は eNOS 抑制因子である caveolin-1 の発現低下によると考えられた。

O-18. ヒト食道・胃における GABA_B 受容体局在についての検討

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析制御学移植・消化器外科¹, 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析制御学医学薬理²

虎島 泰洋¹, 上園 保仁², 円城寺昭人¹, 兼松 隆之¹, 谷山紘太郎²

【背景】最近, 逆流性食道炎の患者に対し, γ -amino butyric acid (GABA)_B 受容体アゴニスト baclofen による下部食道括約筋弛緩の抑制効果を利用した治療法が注目されている。GABA_B 受容体は GABA_BR1, GABA_BR2 というサブユニットがヘテロ二量体を形成することにより機能的受容体を構成する。更に R1 には R1a~g の 7 種類のサブタイプが存在することが知られている。【目的】ヒト消化管における GABA_B 受容体の局在については, 大腸を用いた我々の報告のみで (JPS 94:211-(2004)), 食道・胃における局在については報告がない。今回, 我々は食道・胃における GABA_B 受容体局在について検討を行った。【方法】当院にて行われた胃癌・食道癌手術症例の切除標本から, 上部食道, 下部食道, 胃噴門部, 胃体部の非癌部を切離, それぞれの組織より total RNA を抽出した。各 GABA_B 受容体サブタイプを特異的に増幅するプライマーを用いて Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) 法を行い, 増幅産物の電気泳動を行った。また, 得られた結果をヒト脳での発現と比較した。【結果】上部食道, 下部食道, 胃噴門部, 胃体部において, 機能的 GABA_B 受容体を構成する R1a, 1b 並びに R2 の発現を認めた。また, R1 サブタイプは, 1d 以外の 1a, 1b, 1c, 1e, 1f, 1g の発現を認めた。この発現様式は大腸で得られた結果と同一であったが, ヒト脳組織での発現とは異なるものであった。【結論】胃, 食道には機能的 GABA_B 受容体を構成するサブユニットが発現していた。R1 サブタイプの局在が消化管組織と脳で違っていることから, 消化管特異的に発現している R1 サブユニットが中枢とは違った作用を担っている可能性が考えられた。