

30W-am03

組織酸性化による血管弛緩機構

○笹原 智也¹, 屋山 勝俊¹, 大庭 久明¹, 古賀 大介¹, 岡本 博¹(¹神戸学院大薬)

【目的】病的状態下で見られる組織の酸性化によって、代償性の血管拡張反応が引き起こされる。この血管拡張には、NO や ATP 依存性 K (K_{ATP}) チャンネルの関与が報告されているが、詳細な分子機構は未だ解明されていない。そこで、この血管弛緩機構を明らかにする目的で、ラット大動脈血管リング標本を用い、組織酸性化による血管弛緩機構の検討を行った。

【方法】7-8 週齢 Wistar 雄性ラットの胸部大動脈から血管リング標本を作製し、Krebs-Henseleit 液中で 1 時間平衡化を行った。その後、phenylephrine で血管リングを収縮させ、組織酸性化による血管弛緩応答を測定した。

【結果と考察】HEPES 緩衝化 Krebs 溶液では、pH 7.4 - 6.4 の範囲で pH 低下に依存した血管弛緩反応が認められた。この弛緩反応は NO 合成酵素阻害薬 L-NAME によって強く抑制されたが、indomethacin や K_{ATP} チャンネル阻害薬 glibenclamide では影響されなかった。Na⁺/H⁺-Exchanger (NHE) 阻害薬 dimethylamiloride 添加による細胞内の酸性化では、濃度依存性の血管弛緩反応が認められた。この弛緩反応は、血管リング標本の内皮除去や L-NAME によって完全に抑制されたが、indomethacin では影響されなかった。また、この弛緩反応は、カルモジュリン (CaM) 阻害薬 calmidazolium によって強く抑制されたが、PI3K 阻害薬 wortmannin や Akt 阻害薬 Akt inhibitor では影響を受けなかった。さらに、この弛緩反応は、チロシンホスファターゼ (PTPase) 阻害薬 orthovanadate で完全に抑制され、チロシンキナーゼ阻害薬 genistein により増強された。以上の結果より、内皮細胞内酸性化は PTPase の活性化により Ca²⁺/CaM/eNOS 系を順次活性化して血管弛緩反応を起こすと考察される。