

Nitrosonifedipine による血管リモデリング抑制効果の検討

○今西 正樹¹, 石澤 啓介², 櫻田 巧¹, 富永 えりか³, 堀ノ内 裕也¹, 谷口 順平³, 藤井 聖子², 木平 孝高¹, 池田 康将¹, 富田 修平¹, 水口 和生³, 土屋 浩一郎², 玉置 俊晃¹(¹徳島大院ヘルスバイオサイエンス研究部薬理学, ²徳島大院ヘルスバイオサイエンス研究部医薬品機能生化学, ³徳島大院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床薬剤学)

【目的】 Nitrosonifedipine (NO-NIF) は、nifedipine に光照射を行うことで合成される。NO-NIF は Ca チャネル阻害作用を示さないが、細胞膜の不飽和脂肪酸と反応して NO-NIF radical を生成し、nifedipine よりも強いラジカル消去能を示す可能性が示唆されている。しかし酸化ストレス障害に対する NO-NIF の影響については不明である。本研究では、angiotensin II (Ang II) 誘発血管リモデリングに対する NO-NIF の作用を検討した。【方法】細胞は培養ラット大動脈血管平滑筋細胞 (RASMC) を用い、遊走は boyden chamber 法、増殖は MTT 法にて測定した。タンパク質リン酸化は Western blot 法にて評価した。活性酸素種 (ROS) は dihydroethidium 染色により測定した。動物は C57BL/6J マウスを用い、Ang II は皮下埋め込み式浸透圧ポンプを用いて 14 日間投与し、NO-NIF は連日腹腔内投与を行った。大動脈中膜肥厚は HE 染色にて評価し、血圧は tail cuff 法にて測定した。尿中 8-OHdG および各種遺伝子発現は、ELISA および Real-Time PCR により確認した。【結果および考察】 NO-NIF は、Ang II 刺激により上昇した RASMCs の遊走及び増殖を抑制した。Ang II 刺激による EGF 受容体、Akt のリン酸化および ROS 産生は、NO-NIF 前処置により低下した。一方、NO-NIF は Ang II 刺激による細胞内 Ca²⁺ 濃度上昇および PKC δ リン酸化に対して影響を及ぼさなかった。マウスにおいて、Ang II により惹起された血管壁中膜肥厚および血圧上昇は、NO-NIF により抑制された。NO-NIF は Ang II による尿中 8-OHdG 増加を抑制した。さらに NO-NIF は Ang II による p22^{phox}、CD68、MCP-1 および collagen I の mRNA 発現上昇を抑制した。本研究から、NO-NIF は血管平滑筋細胞において酸化ストレス抑制作用を示すことにより、血管リモデリング抑制作用を示す可能性が示唆された。