

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590654

研究課題名(和文)肺高血圧症における血管平滑筋のエンドセリンB型受容体の役割とその遮断の重要性

研究課題名(英文)Effects of endothelin B receptor blockade on the vascular smooth muscles of the pulmonary hypertensive animals

研究代表者

宮内 卓(MIYAUCHI, TAKASHI)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：60222329

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではエンドセリンB受容体に着目して、肺高血圧および心臓血管病での役割の研究と治療法応用の研究を進めた。本研究では、エンドセリンB受容体遮断による治療効果における新知見が得られた。ラットのランゲンドルフ還流心標本にエンドセリンを投与しての実験で、エンドセリンB受容体、さらにA受容体とその心筋代謝変化に重要であった。糖尿病ラットの心臓血管障害と、A受容体とB受容体に関する知見も得た。ヒト培養肺血管平滑筋細胞においてアドリアマイシン誘発アポトーシスに対するエンドセリンB受容体遮断薬の効果の知見も得た。本研究より、エンドセリン-B受容体の遮断薬は種々の心血管障害に有用であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this project, the roles of endothelin (ET) -B receptors and its blockade in the pathophysiology and the development of advanced treatment in the diseases of pulmonary hypertension and cardiovascular diseases. The aim of this study was to investigate the effects of the ET receptor blockade (ET-A, -B, ET-A/-B blockade) on the vascular injury of the pulmonary and systemic arteries and the cardiomyocytes. We investigated above hypothesis in the cultured rat cardiomyocytes, rats with diabetes mellitus, rat Langendorff's heart preparation, and the human pulmonary arterial smooth muscle cells. As for endothelin receptor blockers, BQ-123 (ET-A antagonist), A-192621 (ET -B antagonist), and SB209670 (ET-A/-B dual antagonist) were used. It was revealed that the ET -B receptor blockade might contribute to ameliorating vascular thickening in the pulmonary and systemic arteries and also to ameliorating cardiomyocyte injury.

研究分野：循環器内科

キーワード：エンドセリンB型受容体 血管障害 心肥大 循環器疾患動物 エンドセリン 薬理学

1. 研究開始当初の背景

エンドセリン B 受容体は、G タンパク共役 7 回膜貫通型の受容体である。この研究プロジェクトでは、心血管障害でのエンドセリン-B 受容体の役割を検討するため、実験動物およびヒト培養血管細胞を用いて本研究を進めた。すなわち、エンドセリン-B 受容体は、血管内皮細胞と血管平滑筋細胞に存在する。

2. 研究の目的

血管内皮では、エンドセリン-B 受容体が刺激されると一酸化窒素 (NO) 合成酵素の活性が上昇して、NO が放出されて血管弛緩・増殖抑制に働く。一方、血管平滑筋のエンドセリン-B 受容体が刺激されると、血管収縮・増殖に働く。また、肺高血圧症は、心肥大を引き起こす。本研究にて、ラット培養心筋細胞を用い、エンドセリンを投与して、エンドセリン-A 受容体と -B 受容体の両者を刺激して心筋肥大を作成してフルバスタチンを投与した。また、ヒト培養肺血管平滑筋細胞でのアドリアマイシン誘発アポトーシスに対するエンドセリンとエンドセリン B 受容体遮断薬も見ることを、目的とする。

3. 研究の方法

本研究では、エンドセリン-A 受容体遮断薬、エンドセリン-B 受容体遮断薬、エンドセリン-A/-B 両受容体遮断薬を用いた。ラット培養心筋細胞を用いて、エンドセリンによる心肥大とフルバスタチンによる心肥大抑制作用において、peptidyl-prolyl isomerase Pin 1 の経路が関与を検討した。また、ラットのランゲンドルフ還流心標本にエンドセリンを投与して、冠血管の収縮による心筋虚血の代謝変化とエンドセリン-A 受容体と-B 受容体の両者を遮断して冠血管と心筋代謝に及ぼす効果を検討した。肺高血圧症ラットの心臓血管障害と糖尿病ラットの心臓血管障害は同様の過程をたどる部分もあるため、ラットに糖尿病を作製して検討した。さらに、本研究にて、ヒト培養肺血管平滑筋細胞においてアドリアマイシン誘発アポトーシスに対するエンドセリンとエンドセリン B 受容体遮断薬の効果を検討した。

4. 研究成果

エンドセリンの心肥大抑制作用に peptidyl-prolyl isomerase Pin 1 の経路が関与する知見を得た。さらに、ラットのランゲンドルフ還流心標本にエンドセリンを投与して、エンドセリン-A 受容体と-B 受容体の両者を刺激して冠血管を収縮させた。この冠血管の収縮による心筋虚血の代謝変化に、CGRP (calcitonin gene-related peptide) の投与が有効であることがわかった。さらに今回、エンドセリン-A/-B 両受容体遮断薬 SB209670 および -A 受容体遮断薬 TA-0201 を用いて、ラットで検討した。肺高血圧症ラットの心臓血管障害と糖尿病ラッ

トの心臓血管障害は同様の過程をたどる部分もあるため、ラットに糖尿病を作製して検討した。TA-0210 もしくは SB209676 が、4 週間投与された。どちらの遮断薬も、糖尿病ラットで低下した心機能(% FS の低下)を、有意にかつ同じ程度に改善した。糖尿病ラットでの心臓における VEGF (vascular endothelial growth factor) の発現低下をどちらの遮断薬も改善し、その改善の程度は SB209670 のほうが TA-0210 よりも大きく、この差異がエンドセリン-B 受容体の遮断に起因することが推察された。さらに、本研究にて、ヒト培養肺血管平滑筋細胞においてアドリアマイシン誘発アポトーシスに対するエンドセリンとエンドセリン B 受容体遮断薬の効果を検討した。エンドセリンは、この培養細胞のアポトーシスを減少させ、一方、エンドセリン B 遮断薬の A192621 はこの培養細胞のアポトーシスを増大した。このアポトーシスの増大は、肺血管肥厚の抑制に有効であると考えられた。本研究より、エンドセリン-B 受容体の遮断による肺血管と心臓血管系の B 受容体系の役割のいろいろなことが明らかにされ、また、エンドセリン-B 受容体の遮断薬は種々の心血管障害に有用であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計7件)

Miyauchi Y, Jesmin S, Kamiyama J, Shimojo N, Rahman A, Islam M, Zaedi S, Maeda S, Maruyama H, Mizutani T, Homma S, Aonuma K, Miyauchi T, Effects of selective endothelin (ET)-A receptor antagonist versus dual ET-A/B receptor antagonist on hearts of streptozotocin treated diabetic rats, Life Sciences, Vol.111, No.1-2, 2014, pp.6-11, 査読有

Sakai S, Shimojo N, Kimura T, Tajiri K, Maruyama H, Homma S, Kuga K, Mizutani T, Aonuma K, Miyauchi T, Involvement of peptidyl-prolyl isomerase Pin1 in the inhibitory effect of fluvastatin on endothelin-1-induced cardiomyocyte hypertrophy, Life Sciences, Vol.102, No.2, 2014, pp.98-104, 査読有

Tajiri K, Sakai S, Kimura T, Machino-Ohtsuka T, Murakoshi N, Xu D, Wang Z, Sato A, Miyauchi T, Aonuma K, Endothelin receptor antagonist exacerbates myocarditis in mice, Life Sciences, Vol.118, No.2, 2014, pp.288-296, 査読有

Shimojo N, Jesmin S, Sakai S, Maeda S, Miyauchi T, Aonuma K, Kawano S, Fish oil

constituent eicosapentaenoic acid inhibits endothelin-induced cardiomyocyte hypertrophy via PPAR- γ , Life Sciences, Vol.118, No.2, 2014, pp.173-178, 査読有

Homma S, Kimura T, Sakai S, Yanagi K, Miyauchi Y, Aonuma K, Miyauchi T, Calcitonin gene-related peptide protects the myocardium from ischemia induced by endothelin-1: Intravital microscopic observation and ^{31}P -MR spectroscopic studies, Life Sciences, Vol.118, No.2, 2014, pp.248-254, 査読有

Tanahashi K, Akazawa N, Miyaki A, Choi Y, Ra SG, Matsubara T, Kumagai H, Oikawa S, Miyauchi T, Maeda S, Plasma ADMA concentrations associate with aerobic fitness in postmenopausal women, Life Sciences, Vol.108, No.1, 2014, pp.30-33, 査読有

Toyama M, Watanabe S, Miyauchi T, Kuroda Y, Ojima E, Sato A, Seo Y, Aonuma K, Diabetes and obesity are significant risk factors for morning hypertension: from Ibaraki Hypertension Assessment Trial (I-HAT), Life Sciences, Vol.104, No.1-2, 2014, pp.32-37, 査読有

〔学会発表〕(計5件)

酒井俊介、酒井 俊、中務智文、丸山秀和、木村泰三、本間 覚、宮内 卓、青沼和隆。7.POPH で肺動脈圧低下効果が減弱したエポプロステノールの再導入例。第2回日本肺高血圧学会・第3回日本肺循環学会 合同学術集会, 2014.10.3~10.5. 大手町サンケイプラザ, 東京

丸山秀和、テリタ セリ、酒井 俊、宮内 卓、アスマイ ベルジ、ロンドレ ブノ、ムリク ミ
ム、バシエリ ジャリユク、ナイ ロベール、テリタ ロ
リス。

エンドセリンによる肺動脈血管平滑筋の BMP シグナルへの作用。

第2回日本肺高血圧学会・第3回日本肺循環学会 合同学術集会, 2014.10.3~10.5. 大手町サンケイプラザ, 東京

瀬尾由広、山本昌良、木村泰三、石津智子、酒井 俊、宮内 卓、青沼和隆。

右室拡張機能の重要性とその診断法。

第2回日本肺高血圧学会・第3回日本肺循環学会 合同学術集会, 2014.10.3~10.5. 大手町サンケイプラザ, 東京

宮内裕美、Jesmin Subrina、酒井 俊、下條信威、丸山秀和、本間 覚、水谷太郎、青沼和隆、宮内 卓。

糖尿病ラット心臓におけるエンドセリン A 受容体遮断薬と A/B 両遮断薬の効果の検討：心機能と VEGF シグナリングへの影響。

第62回日本心臓病学会学術集会, 2014.9.26~9.27. 仙台国際センター, 仙台

Yumi Miyauchi, Subrina Jesmin, Nobutake Shimojo, Seiji Maeda, Satoshi Sakai, Tomoko Yokota, Sohel Zaedi, Taro Mizutani, Satoshi Homma, Kazutaka Aonuma, Takashi Miyauchi.

Selective endothelin (ET)-A receptor antagonist and dual ET-A/B receptor antagonist are effective in preventing the decrease in VEGF signaling and inadequate coronary collateral development in the diabetic hearts.

The Thirteenth International Conference on Endothelin(Tokyo Japan), 2013.9.8~9.11. 筑波大学・東京キャンパス

〔図書〕(計1件)

Miyauchi T and Goto K:Endothelins. Academic Press(Elsevier Inc.), Handbook of Biologically Active Peptides(Second edition), 2013, pp.1402-1407

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

宮内 卓 (MIYAUCHI, TAKASHI)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号: 60222329

(2)研究分担者

酒井 俊 (SAKAI, SATOSHI)

筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号： 30282362

(3)連携研究者
()

研究者番号：