

Downregulation of Endothelial Transient
Receptor Potential Vanilloid Type 4 Channel and
Small-Conductance of Ca²⁺-Activated K⁺ Channels
Underpins Impaired Endothelium-Dependent
Hyperpolarization in Hypertension

関, 拓紀

<https://hdl.handle.net/2324/1806880>

出版情報：九州大学, 2016, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

(別紙様式2)

氏名	関 拓 紀				
論文名	Downregulation of Endothelial Transient Receptor Potential Vanilloid Type 4 Channel and Small-Conductance of Ca ²⁺ -Activated K ⁺ Channels Underpins Impaired Endothelium-Dependent Hyperpolarization in Hypertension				
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	笹栗 俊之	
	副 査	九州大学	教授	筒井 裕之	
	副 査	九州大学	教授	鴨打 正浩	

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

内皮依存性過分極 (EDH) を介した反応は、高血圧病態下において障害されている。しかし、その機序に関しては、いまだ明らかにされていない。EDH を介した反応は、小および中コンダクタンスのカルシウム感受性カリウムチャネル (SK_{Ca} と IK_{Ca}) の活性化によって惹起されるが、近年、内皮の一過性受容体電位バニロイド4型チャネル (TRPV4) を介した血管内皮細胞へのカルシウム流入が、S/IK_{Ca} の活性化を介した EDH 反応の発生に重要な役割を果たしていることが報告された。

そこで、申請者らは、高血圧における EDH の障害が、TRPV4 あるいは S/IK_{Ca} の異常に起因するとの仮説を立て、20 週齢の脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) と同週齢の Wistar-Kyoto (WKY) ラットより単離摘出した腸間膜動脈を用いて検討した。

SHRSP において、EDH を介した過分極・弛緩反応は、WKY に比べて有意に減弱していた。TRPV4 の選択的活性化薬である GSK1016790A は、WKY において、用量依存性に過分極・弛緩反応を引き起こしたが、SHRSP においては、わずかな過分極を惹起するものの、弛緩反応は消失していた。SK_{Ca} の選択的活性化薬である CyPPA による過分極・弛緩反応は、WKY と比較して、SHRSP において減弱していたが、減弱の程度は軽度であった。WKY に比べ、SHRSP では、血管内皮の TRPV4 と SK_{Ca} の蛋白発現は有意に低下していた。一方、SHRSP において、IK_{Ca} の機能と発現は保たれていた。

これらの結果から、SHRSP の上腸間膜動脈においては、血管内皮における TRPV4 と SK_{Ca} の発現低下が、EDH を介した反応の障害に関与している可能性が示唆された。

以上の成績は、この方面の研究に知見を加えた意義のあるものと考えられた。本論文についての試験では、まず研究目的、方法、結果などについて説明を求め、次いで各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったところ、おおむね満足すべき回答を得た。

よって調査委員合議の上、試験は合格と決定した。