

乙 第 号

趙 晶 学位請求論文

審 查 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	乙第	号	氏名	趙晶
論文審査担当者	委員長		教授	國安 弘基
	委員		教授	坪井 昭夫
	委員		教授	吉栖 正典
	(指導教員)			

主論文

Azelnidipine inhibits cultured rat aortic smooth muscle cell death induced by cyclic mechanical stretch.

アゼルニジピンは周期性伸展負荷による培養ラット大動脈平滑筋細胞死を抑制する

Zhao J, Ozawa K, Kyotani Y, Nagayama K, Ito S, Komatsubara AT, Tsuji Y, Yoshizumi M.

PLoS One

9 卷 7 号、e102813

2014 年 7 月 17 日発行

論文審査の要旨

カルシウム拮抗剤は頻用される降圧剤であり、カルシウム・チャンネルを抑制することにより血管の拡張と血圧の低下を生じる。本研究では、アゼルニジピン (CS905)を用い、高血圧によるストレスに対する動脈壁平滑筋の耐性に及ぼす影響について検討を行った。

ラット大動脈平滑筋細胞に対し高血圧による拍動性進展ストレスをシリコン製伸展負荷装置を用いシミュレートし周期性伸展負荷をかけた。このとき平滑筋細胞には、JNK および p38MAPK のリン酸化が生じ 14%に細胞死がもたらされ LDH の細胞外遊出は約 3 倍と顕著に増加した。これに対し CS905 を前処理すると、JNK と p38 のリン酸化は減少し、細胞死も有意に減少した。この伸展ストレスによる細胞死は酸化ストレスの抑制では減少せず、JNK や p38 の阻害剤により抑制されたことから、JNK や p38 が伸展負荷による細胞死シグナルのパスウェイとなっていると考えられた。

以上のように、カルシウム拮抗剤 CS905 は、カルシウム・チャンネル抑制とは異なる機序により、動脈平滑筋細胞を伸展ストレスによる細胞死から保護する作用が確認された。この作用は、動脈解離や高血圧による動脈障害の予防や治療につながるものとして注目される重要な知見である。

参 考 論 文

1. Intermittent hypoxia induces the proliferation of rat vascular smooth muscle cell with the increases in epidermal growth factor family and erbB2 receptor.
Kyotani Y, Ota H, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Zhao J, Ozawa K, Nagayama K, Ito S, Takasawa S, Kimura H, Uno M, Yoshizumi M.
Exp Cell Res 2013;319(19):3042-3050
2. S-nitrosylation regulates mitochondrial quality control via activation of parkin.
Ozawa K, Komatsubara AT, Nishimura Y, Sawada T, Kawafune H, Tsumoto H, Tsuji Y, Zhao J, Kyotani Y, Tanaka T, Takahashi R, Yoshizumi M.
Sci Rep. 2013;3:2202.
3. The role of big mitogen-activated protein kinase 1 (BMK1) / extracellular signal-regulated kinase 5 (ERK5) in the pathogenesis and progression of atherosclerosis.
Yoshizumi M, Kyotani Y, Zhao J, Nagayama K, Ito S, Tsuji Y, Ozawa K.
J Pharmacol Sci. 2012;120(4):259-63.
4. Prevention of the wortmannin-induced inhibition of phosphoinositide 3-kinase by sulfhydryl reducing agents.
Isosaki M, Nakayama H, Kyotani Y, Zhao J, Tomita S, Satoh H, Yoshizumi M.
Pharmacol Rep. 2011;63(3):733-9.

5. Big mitogen-activated protein kinase 1 protects cultured rat aortic smooth muscle cells from oxidative damage.

Zhao J, Kyotani Y, Itoh S, Nakayama H, Isosaki M, Yoshizumi M.

J Pharmacol Sci. 2011;116(2):173-80.

6. Olmesartan inhibits angiotensin II-Induced migration of vascular smooth muscle cells through Src and mitogen-activated protein kinase pathways.

Kyotani Y, Zhao J, Tomita S, Nakayama H, Isosaki M, Uno M, Yoshizumi M.

J Pharmacol Sci. 2010;113(2):161-8.

7. Neuroprotective effects of pramipexole against tunicamycin-induced cell death in PC12 cells.

Nakayama H, Zhao J, Ei-Fakhrany A, Isosaki M, Satoh H, Kyotani Y, Yoshizumi M.

Clin Exp Pharmacol Physiol. 2009;36(12):1183-5.

8. ER stress is the initial response to polyglutamine toxicity in PC12 cells.

Nakayama H, Hamada M, Fujikake N, Nagai Y, Zhao J, Hatano O, Shimoke K, Isosaki M, Yoshizumi M, Ikeuchi T.

Biochem Biophys Res Commun. 2008;377(2):550-5.

9. アンジオテンシン II 刺激による血管平滑筋細胞の遊走に対する Src 阻害と MAP キナーゼ阻害効果の比較.

趙 晶、京谷陽司、伊藤都裕、長山功佑、小澤健太郎、吉栖正典.
J Nara Med Assoc. 2012;63:25-35.

10. 閉塞性睡眠時無呼吸と心血管病.

京谷陽司、趙 晶、長山功佑、伊藤都裕、小澤健太郎、吉栖正典.
血管 2012;35:69-74.

11. 最近の話題「サプリメントのEBM」.

京谷陽司、趙 晶、吉栖正典.
日本薬理学雑誌 2009;133:297.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに薬理学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 26 年 11 月 11 日

学位審査委員長

分子腫瘍病理学

教 授 國安 弘基

学位審査委員

脳神経システム医科学

教 授 坪井 昭夫

学位審査委員（指導教員）

情報伝達薬理学

教 授 吉栖 正典