

## 論文内容の要旨

報告番号		氏名	趙晶
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			

### 論文内容の要旨

アゼルニジピン(CS905)はカルシウム拮抗薬であり、カルシウムチャンネルを抑制することにより血管を拡張させ、持続的な降圧効果を示し、抗酸化作用も有する。本研究では、シリコン製伸展負荷装置の上で培養したラット大動脈平滑筋細胞(RASMC)を用いて、血圧急上昇に相当する周期性伸展負荷をかけた際の細胞死の変化や細胞内シグナルの変動に対するCS905の効果について検討した。培養RASMCを用いて、急激な伸展負荷をかけた際の細胞死をMTT法およびLDHの細胞外遊出で測定した。また、細胞死につながる細胞内情報伝達経路(MAP kinase経路)の活性化もWestern blot法で検討した。急激な伸展負荷に伴って細胞死が経時的に増加した。15%伸展負荷で4時間刺激するとMTT法で測定した細胞生存率は86%までに低下し、LDHの細胞外遊出は約3倍と顕著に増加した。CS905の添加によって、細胞死が有意に改善された。また、c-Jun N-terminal kinase (JNK) やp38は伸展負荷によってリン酸化され、CS905の前処理によってJNKやp38のリン酸化が抑制された。抗酸化剤であるDPI及びテンポールは伸展負荷による細胞死に影響を与えなかった。JNK阻害薬とp38阻害薬が伸展負荷による細胞死を抑制したことから、JNKやp38が細胞死のメカニズムに関与していることが示唆された。CS905は伸展刺激による血管平滑筋細胞死に対して降圧とは独立した機序で抑制効果を示すことが明らかになった。本研究結果は、動脈解離の発症予防や治療のための薬物療法開発の一助となる可能性がある。