

## 論文内容の要旨

報告番号		氏名	伊藤 都裕
Olmesartan inhibits cultured rat aortic smooth muscle cell death induced by cyclic mechanical stretch through the inhibition of the c-Jun-N-terminal kinase and p38 signaling pathways			
オルメサルタンは、JNK 及び p38 シグナル経路を抑制する事で、周期的機械的伸展による培養大動脈平滑筋細胞死を抑制する			

高齢化社会の近年、動脈硬化性疾患に罹患する人々は増え続け動脈解離(解離性大動脈瘤)の発症例も増加している。突然の激痛で発症する動脈解離は、血圧が急上昇することによる過度な伸展刺激に伴う、中膜の平滑筋細胞死を原因として発症する可能性がある。オルメサルタンはアンギオテンシン受容体拮抗薬であり、血管平滑筋のアンギオテンシン受容体に作用して降圧効果を示す。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を用いて血圧の急激な上昇に相当する周期性の伸展負荷をかけた際の細胞死(アポトーシスを含む)などの表現型の変化や、細胞内シグナル伝達の変動などに対するオルメサルタンの効果について検討した。

培養ラット血管平滑筋細胞(RASMC)を用いて、急激な伸展負荷をかけた際の細胞死を MTT 法及び LDH 法で測定することにより評価した。また、細胞死に繋がる細胞内情報伝達経路(MAP kinase 経路等)の活性化を Western blot 法で検討した。

急激な伸展負荷に伴い時間依存的に RASMC の細胞死が増加した。伸展負荷により細胞生存率は有意に低下し、LDH の細胞外遊出が増加した。MAP kinase である c-Jun, N-terminal kinase (JNK) や p38 は RASMC への伸展負荷によりリン酸化され、これらはオルメサルタンの前処理により抑制された。また、オルメサルタンは、伸展負荷による細胞死を有意に改善した。JNK inhibitor、p38 inhibitor の添加により、伸展負荷による細胞死は同様に抑制された。

これらの結果から、細胞への伸展負荷により JNK や p38 シグナル経路が活性化され、これらをオルメサルタンが抑制したものと考えられた。オルメサルタン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。オルメサルタンは、降圧効果以外の作用で動脈解離発症予防に役立つ可能性がある。