

甲 第 号

伊藤 都裕 学位請求論文

審 査 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	甲 第 号	氏 名	伊藤 都裕
論文審査担当者	委員長	教 授	坪井 昭夫
	委 員	教 授	國安 弘基
	委 員	教 授	吉栖 正典
	(指導教員)		

主論文

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ことで、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

伊藤 都裕、小澤 健太郎、趙 晶、京谷 陽司、長山 功佑、吉栖 正典
Journal of Pharmacological Sciences
(Volume 127, Issue 1, January 2015, Pages 69–74)

論文審査の要旨

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により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 II 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 (RASMC) を用いて、血圧の急激な上昇に相当する伸展負荷をかけた際の細胞死 (LDH の細胞外遊出) などの表現型の変化や、細胞内シグナル伝達 (JNK, p38) 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。その結果、急激な伸展負荷に伴い時間依存的に RASMC の細胞死が増加すること、並びに、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することが分かった。このような伸展負荷による細胞死は、オルメサルタン、p38 inhibitor、JNK inhibitor の添加により有意に改善された。また、MAP kinase である 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。オルメサルタンは JNK や p38 のリン酸化を抑えることにより、降圧とは独立した機序で伸展負荷による血管平滑筋細胞死を阻害したと考えられる。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。

参 考 論 文

1. Azelnidipine inhibits cultured rat aortic smooth muscle cell death induced by cyclic mechanical stretch
Jing Zhao, Kentaro Ozawa, Yoji Kyotani, Kosuke Nagayama, Satoyasu Ito, Akira T komatsubara, Yuichi Tsuji, Masanori Yoshizumi
PLoS One 9:e102813, 2014
2. Intermittent hypoxia induces the proliferation of rat vascular smooth muscle cell with the increases in epidermal growth factor family and erbB2 receptor
Yoji Kyotani, Hiroyo Ota, Asako, Itaya-Hironaka, Akiyo Yamauchi, Sumiyo Sakuramoto-Tsuchida, Jing Zhao, Kentaro Ozawa, Kosuke Nagayama, Satoyasu Ito, Shin Takasawa, Hiroshi Kimura, Masayuki Uno, Masanori Yoshizumi
Exp. Cell Res. 319:3042-3050, 2013
3. The role of big mitogen-activated protein kinase 1 (BMK1) / extracellular signal-regulated kinase 5 (ERK5) in the pathogenesis and progression of atherosclerosis
Masanori Yoshizumi, Yoji Kyotani, Jing Zhao, Kosuke Nagayama, Satoyasu Ito, Yuichi Tsuji, Kentaro Ozawa
J. Pharmacol. Sci. 120:259-263, 2012
4. 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. 63:25-35, 2012
5. Big mitogen-activated protein kinase 1 protects cultured rat aortic smooth muscle cells from oxidative damage
Jing Zhao, Yoji Kyotani, Satoyasu Itoh, Hitoshi Nakayama, Minoru Isosaki, Masanori Yoshizumi
J. Pharmacol. Sci. 116:173-180, 2011

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文もあわせて動脈解離の発症予防や治療の進歩に寄与するところが大きく、十分に学位に相当する内容であると考えられる。

平成 27 年 3 月 6 日

学位審査委員長

脳神経システム医科学

教授 坪井 昭夫

学位審査委員

分子腫瘍病理学

教授 國安 弘基

学位審査委員（指導教員）

情報伝達薬理学

教授 吉栖 正典