

報告番号	甲栄 第 218 号
論 文 内 容 要 旨	
氏 名	岡 真紀子
題 目	<p>A novel peptide of endothelin family, 31 amino-acid length</p> <p>endothelin in patients with acute myocardial infarction</p> <p>(急性心筋梗塞患者におけるエンドセリンファミリーの新規ペプチド、31アミノ酸鎖エンドセリン)</p>
<p>エンドセリン (ET) は血管内皮細胞が産生する強力かつ持続的な血管収縮作用を有するペプチドとして同定され、その後遺伝子構造と活性が異なる ET-1, -2, -3 の 3 種類のイソペプチドからなることが明らかになった。ET-1 は、血管収縮作用を始め、血管平滑筋細胞・その他の細胞の増殖作用、心筋に対する陽性変力・変時作用、種々のホルモン分泌促進作用、中枢神経系に対する作用等があり、循環調節に重要な役割を担っていると考えられている。ET-1 の健常者の血中濃度は極めて低いことから、局所でのオートクリン・パラクリン因子として多彩な生理活性を示すと考えられ、高血圧や動脈硬化、心不全・心肥大等の循環器疾患の進展に関与することが推察されている。</p> <p>近年、肥満細胞顆粒中に存在しているキモトリプシン様セリンプロテアーゼであるヒトキマーゼは、ET-1 の前駆体である big ET-1 を 31 個のアミノ酸から成る ET-1(1-31)に変換することが明らかになった。ET-1(1-31)は、ET-1 と類似した強力な血管収縮作用等を有し、さらに中間ペプチドとして中性エンドペプチダーゼによって容易に ET-1 へと変換される。しかし、この ET-1(1-31)の生体内における生理学的作用、病態との関連性については明らかにされていない。</p> <p>本研究では、生体内における ET-1(1-31)の病態生理学的意義を明らかにするため、ET-1(1-31)のサンドイッチタイプ酵素結合免疫吸着法 (ELISA) による測定法を構築し、健康なボランティア及び急性心筋梗塞患者の血漿 ET-1(1-31)濃度を測定し、病態との関連性を検討した。また、心筋梗塞により死亡した患者の心臓組織における ET-1(1-31)濃度も合わせて定量した。</p> <p>健康なボランティアにおける ET-1(1-31)の血漿濃度は $24.8 \pm 5.2 \text{ pg/ml}$ ($n=11$) であった。急性心筋梗塞患者では、経皮的冠動脈形成術 (PTCA) 後、血漿中の ET-1 および ET-1(1-31) 濃度は上昇したが、ET-1(1-31) は ET-1 よりも上昇の程度が強かった。また、ET-1、クレアチニンキナーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼは発作後直ちに上昇し、PTCA 後速やかに減少したのに対して、ET-1(1-31) 濃度は初期の上昇に引き続き高値を維持する傾向が見られた。また、急性心筋梗塞患者の心筋組織における ET-1(1-31)濃度は $12729.8 \pm 2617.7 \text{ pg/mg}$ タンパク質と極めて高かった。このような ET-1(1-31) の高濃度は、出血や梗塞により傷害した内皮細胞からの ET-1(1-31)の放出や、傷害部位に凝集した血小板からのトロンビンや TGF-β などの刺激因子により局所の ET-1(1-31)の産生・放出が促進した結果であると考えられた。また、中間体である ET-1(1-31)の一部は、中性エンドペプチダーゼによって強力な作用を持つ ET-1 へと変換され、さらに強力な生理作用を発揮していることが考えられた。</p> <p>心不全における血中 ET-1 濃度の上昇度は心不全の重症度と相関し、予後の判定にも有用であると報告されている。血中 ET-1(1-31)濃度も主に血管内皮の器質的、あるいは機能的障害で上昇して維持され、特定の疾患の診断的意義よりもこれらの病態の重症度、特に血管障害の程度とそれに伴うリモデリングを反映していると考えられる。</p> <p>これらの結果により、心筋梗塞においては増加した ET-1(1-31)が梗塞後のリモデリングなどにおいて何らかの病態生理学的な役割を持つ可能性が示唆された。</p>	

論文審査の結果の要旨	
報告番号	甲栄第 218 号 氏名 岡 真紀子
審査委員	主査 宮本 賢一 副査 二川 健 副査 島袋 充生
<p>題目 A novel peptide of endothelin family, 31 amino-acid length endothelin in patients with acute myocardial infarction (急性心筋梗塞患者におけるエンドセリンファミリーの新規ペプチド、31アミノ酸鎖エンドセリン)</p> <p>著者 <u>Makiko Oka</u>, Yasuharu Niwa, Kazuaki Mawatari, Yoshikazu Hiasa, Yutaka Nakaya</p> <p>2014年 2月 9日 The Journal of Medical Investigation 受理済</p> <p>要旨</p> <p>エンドセリン (ET) は血管内皮細胞が産生する強力かつ持続的な血管収縮作用を有するペプチドとして同定され、その後遺伝子構造と活性が異なる ET-1, -2, -3 の 3 種類のイソペプチドからなることが明らかになった。ET-1 は、血管収縮作用、血管平滑筋細胞等の増殖作用、心筋に対する陽性変力・変時作用、種々のホルモン分泌促進作用、中枢神経系に対する作用等があり、循環調節に重要な役割を担っており、高血圧や動脈硬化、心不全・心肥大等の循環器疾患の進展に関与することが考えられている。近年、肥満細胞顆粒中に存在しているキモトリプシン様セリンプロテアーゼであるヒトキマーゼは、ET-1 の前駆体である big ET-1 を 31 個のアミノ酸から成る ET-1(1-31)に変換することが明らかになった。ET-1(1-31) は、ET-1 と類似した血管収縮作用等を有し、さらに中間ペプチドとして中性エンドペプチダーゼによって容易に 21 アミノ酸 ET-1 へと変換される。しかし、この ET-1(1-31)の生体内における生理学的作用、病態との関連性については明らかにされていない。</p> <p>本研究では、生体内における ET-1(1-31)の病態生理学的意義を明らかにするため、ET-1(1-31)のサンドイッチタイプ酵素結合免疫吸着法 (ELISA) による測定法を構築し、健康なボランティア及び急性心筋梗塞患者の血漿 ET-1(1-31)濃度を測定し、病態との関連について検討した。</p> <p>健康なボランティアにおける ET-1(1-31)の血漿濃度は $24.8 \pm 5.2 \text{ pg/ml}$ ($n=11$) であった。急性心筋梗塞患者では、経皮的冠動脈形成術 (PTCA) 後、血漿中の ET-1 および ET-1(1-31) 濃度は上昇したが、ET-1(1-31) は ET-1 よりも上昇の程度が強かった。また、ET-1、クレアチニンキナーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼは PTCA 後上昇し、その後速やかに減少したのに対して、ET-1(1-31)濃度は初期の上昇に引き続き高値を維持する傾向が見られた。また、急性心筋梗塞患者の心筋組織における</p>	

ET-1(1-31)濃度は 12729.8 ± 2617.7 pg/mg タンパク質と極めて高かった。このような ET-1(1-31)の高濃度は、出血や梗塞により傷害した内皮細胞からの ET-1(1-31)の放出や、傷害部位に凝集した血小板からのトロンビンや TGF- β などの刺激因子により局所の ET-1(1-31)の産生・放出が促進した結果であると考えられた。また、中間体である ET-1(1-31)の一部は、中性エンドペプチダーゼによって強力な作用を持つ ET-1 へと変換され、さらに強力な生理作用を発揮していることが考えられた。

これらの結果により、心筋梗塞においては増加した ET-1(1-31)が梗塞後のリモデリングなどにおいて何らかの病態生理学的な役割を持つ可能性が示唆された。本研究は新規心血管ペプチドの病態生理学的意義についての重要な知見を与えており、博士（栄養学）の学位授与に値すると判定した。