



## Linoleic acid attenuates endothelium-derived relaxing factor production by suppressing cAMP-hydrolyzing phosphodiesterase activity

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: ☒, 嘉章 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/2772">http://hdl.handle.net/10271/2772</a>

博士(医学) 韦 嘉章

論文題目

Linoleic acid attenuates endothelium-derived relaxing factor production by suppressing cAMP-hydrolyzing phosphodiesterase activity

(リノール酸は cAMP 加水分解型ホスホジエステラーゼ阻害を介して内皮由来血管弛緩因子産生を抑制する)

論文審査の結果の要旨

心血管イベント発症の原因となっている血液中の遊離脂肪酸が内皮依存性血管拡張を障害する可能性が示唆されている事から、申請者等は内皮由来血管弛緩因子 (EDRFs; endothelium-derived relaxing factors) の産生に対するリノール酸を含む各種脂肪酸の作用を検討した。初代培養ブタ大動脈内皮細胞およびヒト臍帯静脈内皮細胞を用い、ブラジキニン刺激後の細胞内カルシウム濃度と、一酸化窒素 (NO; nitric oxide)、プロスタグランジン I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>; prostaglandin I<sub>2</sub>) および細胞内環状アデノシンリン酸 (cAMP; cyclic adenosine monophosphate) 産生を指標として検討した。また cAMP および cGMP(cyclic guanosine monophosphate) 加水分解型ホスホジエステラーゼ (PDE; phosphodiesterase) 活性に及ぼす影響も検討した。ヒト血清中の主な遊離脂肪酸の中でリノール酸 (0.1-5 μmol/L) のみがブラジキニン誘発性の細胞内カルシウム応答、ならびに NO および PGI<sub>2</sub> 産生を濃度依存的に抑制した。これらの抑制は cAMP 濃度の上昇を伴い、アデニル酸シクラーゼ抑制剤の SQ22536 により減弱し 8 ブロモ cAMP により再現された。また *in vitro* 実験でリノール酸が選択的に cAMP 加水分解型 PDE 活性を抑制することを確認した。これより申請者は、リノール酸は cAMP 加水分解型 PDE 活性を抑制することにより内皮細胞内 cAMP 濃度を上昇させ、細胞内カルシウム応答を減弱して EDRF 産生を抑制すると結論づけた。審査委員会では、リノール酸が EDRF 産生抑制を介して血管拡張を阻害する機構を詳細に明らかにした点を高く評価した。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 浦野 哲盟

副査 梅村 和夫 副査 椎谷 紀彦