

Interactions between bradykinin and plasmin in the endothelial Ca²⁺ response

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2018-09-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小幡, 由佳子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003394

論文審査の結果の要旨

組織型プラスミノゲンアクチベータ (t-PA) の副作用として脳出血が課題となっている。脳出血の原因の 1 つは、t-PA により産生されるプラスミンが血管内皮細胞の機能を障害することと考えられている。そこで、申請者はその副作用を予防する方法を見出すことを目的として、血管内皮細胞におけるブラジキニンとプラスミンとの相互作用について検討した。初代培養ブタ下行大動脈血管内皮細胞を用い、細胞内カルシウム濃度の変化を蛍光色素 (fura-2/AM) を用いて観察した。結果は、添加したプラスミン (0.15- 15 $\mu\text{g/ml}$) は濃度依存性に細胞内カルシウム濃度を上昇させた。その反応はセリンプロテアーゼ阻害薬のガベキセートメシレートで抑制された。ブラジキニンの先行投与は濃度依存性にプラスミン (15 $\mu\text{g/ml}$) 誘発性カルシウム応答を抑制し、続いてブラジキニン・プラスミン洗浄後に再度プラスミンのみを投与してもカルシウム反応は見られなかった。サプシガルジン (小胞体 Ca^{2+} -ATPase 阻害薬) 誘発性カルシウム応答に対しブラジキニンは影響しなかった。このことから、プラスミンはプロテアーゼ活性化受容体 (PARs: protease-activated receptors) を介して細胞内カルシウム濃度を上昇させ、またブラジキニンはプラスミンによる PARs の N 末端切断以降の G 蛋白活性から小胞体のイノシトール 3 リン酸受容体活性までのどこかを抑制したものと考えられた。

審査委員会は、血管内皮細胞におけるプラスミンによる細胞内カルシウム動態へのブラジキニンの影響を解明したことを評価した。また、今後それらの作用メカニズムを詳細に検討することが望まれた。

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	梅村 和夫	
	副査	浦野 哲盟	副査 前川 裕一郎