HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

Calcium release from endoplasmic reticulum involves calmodulin-mediated NADPH oxidase-derived reactive oxygen species production in endothelial cells

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2020-04-07 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 櫻田, 隆悟 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003708

論文審査の結果の要旨

血管内皮細胞における活性酸素種（ROS）の生成に関わる NADPH オキシダーゼ（NOX）の活性化には、細胞内 Ca^{2+}とカルモジュリン（CaM）が関わるとされるがその機構の詳細は明らかではない。申請者は初代培養ブタ下行大動脈血管内皮細胞を用い、ブラジキニン（BK: 1 μM）刺激による細胞内 Ca^{2+}動態と ROS 産生の関連について検討し以下の結果を得た。（1）細胞外 Ca^{2+}濃度 1 mM の条件下で BK は Fura-2 で測定した細胞内 Ca^{2+} 濃度を持続性に増加させたが、細胞外 Ca^{2+}濃度 0 mM の条件下では一過性の小さな上昇を認めるのみで、この上昇は Ca^{2+}キレート剤 BAPTA/AM（100 μM）の前投与により消失した。（2）BK は ROS 産生を増強したが、その産生は細胞外 Ca^{2+}濃度 0 mM（EGTA: 1 mM）あるいは 1 mM の条件下で同等であり、NOX 阻害薬である VAS2870（50 μM）の前投与により抑制された。細胞外 Ca2+濃度 0 mM の条件下において、細胞内 Ca^{2+}を BAPTA/AM（100 μM）でキレートしたり、Ca^{2+}-ATPase inhibitor である Thapsigargin（1 μM）を用いて小胞体カルシウム含有量を減少させると ROS 産生は減弱した。（3）BK による ROS 産生は、CaM 阻害薬である W-7（100 μM）の前投与によって抑制されたが、CaM 依存性プロテインキナーゼ II 阻害薬である KN-93 の前投与では抑制されなかった。また NOX2、NOX4、NOX5 いずれのリン酸化も認めなかった。以上の結果より、BK 投与による ROS 生成には、ストア調節性 Ca^{2+}流入ではなく小胞体から放出された Ca^{2+} によって活性化される Ca^{2+}/CaM が、リン酸化過程を介さず直接 NOX を活性化する機構が関与するとした。

審査委員会では、生理機能が注目されている ROS の血管内皮における産生機構を、BK 刺激を例にとり初めて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　前川 裕一郎　　副査　岩城 孝行