

氏名・(本籍)	桂 敦 史 (京都府)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士(論)第138号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成6年3月24日
学位論文題目	An ontogenetic study on endothelin-producing cells in the rat lung and submandibular gland (ラット肺および顎下腺におけるエンドセリンの個体発生的研究)
審査委員	主査 教授 前 田 敏 博 副査 教授 戸 田 昇 副査 教授 越 智 淳 三

論 文 内 容 要 旨

[目 的]

エンドセリン(ET)は、血管内皮から抽出された強力な血管収縮物質であるが、その生体における作用は不明な点が多い。そこで顎下腺および肺におけるETの役割を解明するために以下の研究をおこなった。

[方 法]

Wistar系ラット(胎仔、新生仔、および成熟)を用いて、顎下腺と肺を含む標本から凍結切片を作成した。これらの切片を当教室で作製した抗ET抗体で免疫染色を行い、免疫陽性細胞の分布と、発生・加齢による免疫反応の変化について観察した。さらに、ETおよびそのレセプターに特異的なオリゴヌクレオチドと、顎下腺および肺のmRNAから作製したcDNAを用いてRT-PCR法を行い、これらの組織におけるETとそのレセプターの遺伝子発現についても検索した。

[結 果]

1. 顎下腺

胎生18日目の胎仔ラットで、未分化な腺房細胞に初めて免疫陽性反応が観察された。この反応は生後徐々に増強し、成熟ラット以降では顆粒性導管細胞に陽性反応が確認され、生後約3年の老ラットまで同様の所見が認められた。RT-PCR法では生後のラット顎下腺でもETとその受容体の遺伝子発現が認められた。

2. 肺

胎生13日目の胎仔ラットで、気管支上皮に強い免疫陽性細胞を認めた。胎生17日目には、主に気管支樹の末梢の成長領域で陽性反応が認められ、中枢気管支上皮は免疫反応陰性となった。その後免疫反応は徐々に減弱し生後は免疫反応陰性となった。しかしRT-PCR法では、肺組織を摘出することができた胎生18日目の胎仔ラット以後、新生仔、成熟ラットにいたるまで全例で、ETとその受容体の遺伝子発現が認められた。

[考 察]

顎下腺顆粒性導管細胞と気管支上皮には、ETが存在することが判明した。気管支上皮では、出生後免疫染色が陰性になるが、これはその細胞内含量が免疫染色の感度以下に減少するためと考えられる。

[結 論]

これらの組織に存在するETの機能は不明であるが、増殖分化因子ないしは成長因子として存在している可能性や、あるいは局所ホルモンとして作用している可能性が考えられる。

学位論文審査の結果の要旨

エンドセリン(ET)は、培養血管内皮細胞上清から単離されたペプチドで、きわめて低濃度でほとんど総ての動物の動静脈の平滑筋を強力に収縮させることが知られている。さらに気道、膀胱および子宮など、血管以外の平滑筋収縮作用、中枢・末梢神経作用、レニン分泌抑制、アルドステロン合成促進といった内分泌作用、培養血管増殖促進作用など、多様な作用が報告されている。このため生体においては、高血圧、狭心症、気管支喘息など様々な疾患との関連が示唆されているが、いまだ生体での作用機構は十分には明らかではない。

本研究は、ラットにおけるETの局在を、個体発生的見地から示したものである。まず、免疫組織化学的手法を用いて、心臓や肺などで胎生の一時期にETが出現し、まもなく減少するという特異な経過をとり、顎下腺では免疫活性が生後も持続するという新しい知見を得た。またこれらの臓器では、ETとそのレセプターの遺伝子発現が同時に認められることをも示した。唾液腺でET免疫活性のみられる部位は顆粒性導管であるが、本構造は哺乳類のうち齧歯類の顎下腺にのみ存在する特有の構造で、この部位には古くからレニン、カリクレインなど多くの生理活性物質の存在が指摘されている。さらに近年では上皮成長因子、神経成長因子など各種成長因子の存在も明らかになっているが、ある種の蛇毒と酷似した構造を持つETもまたこの部位に存在することがはじめて明らかとなった。

以上の所見は、ETの生体内での働きに新しい知見を加え、ETの生理的意義を解明する手がかりを与えるものと考えられることから、本論文の博士(医学)の学位授与に値するものと認められる。