

## 妊娠中毒症抵抗血管における内皮由来過分極因子の検討

## The role of endothelial hyperpolarizing factor in human omental resistance arteries in preeclampsia

名古屋市立大学 産科婦人科学教室<sup>1</sup>、薬理学教室<sup>2</sup>鈴木佳克<sup>1</sup>、服部友紀<sup>2</sup>、山本珠生<sup>1,2</sup>、小島和寿<sup>1</sup>、鈴木薫<sup>1</sup>、梶栗潤子<sup>2</sup>、伊藤猛雄<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology<sup>1</sup> & Pharmacology<sup>2</sup>, Nagoya City University Medical School,Yoshikatsu Suzuki<sup>1</sup>, Tomonori Hattori<sup>2</sup>, Tamao Yamamoto<sup>1,2</sup>, Kazuhisa Kojima<sup>1</sup>, Kaoru Suzumoni<sup>1</sup>,Junko Kajikuni<sup>2</sup> Takeo Itoh<sup>2</sup>

## 【目的】

血管内皮は一酸化窒素 (NO)、プロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>) や過分極因子 (EDHF) やなどの弛緩因子を遊離して、血管トーン、透過性や血液凝固を調節している。近年、内皮障害と妊娠中毒症 (中毒症) の関係が注目され、内皮由来 NO<sup>1</sup> や PGI<sub>2</sub><sup>2</sup> に関する多くの報告がされている。

EDHF はその本体は不明であるが、NO でも PGI<sub>2</sub> でもない内皮依存性の弛緩反応を産生し、その作用は NO よりさらに細動脈での循環に重要な役割を果たすとされている。今回、中毒症抵抗血管における特性を検討した。

## 【方法】

対象は純粋型中毒症 13 名と正常血圧妊婦 15 名とした。同意の得られた患者より帝王切開時に、大網を摘出、直径 0.1-0.3 mm の動脈を分離し、標本を作成した。

1. 内皮温存標本を用いて微小電極法により平滑筋細胞の膜電位を測定した。
2. ジクロフェナック (シクロオキシゲナーゼ阻害薬) と L-ニトロアルギニン (NO 阻害薬) 存在下で、内皮温存標本を用いて等尺性張力測定法により EDHF の反応性について検討した。内皮温存標本においてトロンボキサン疑似薬である STA<sub>2</sub> にて収縮後、生体内内皮刺激物質である bradykinin を 2 分間投与した。その反応に対する K チャネル阻害薬の作用を検討した。
3. 内皮除去標本において STA<sub>2</sub> 収縮に対する Ca 依存性 K チャネル開口薬である EBIO の作用につい

て検討した。

## 【成績】

1. 微小電極法にて、血管平滑筋における膜電位を測定したところ、静止膜電位は中毒症で 58mV、正常妊婦は 55mV であった。Bradykinin 添加により平滑筋は両群共に -10mV 程度の過分極反応を認めた (図1)。
2. 正常血圧妊婦において COX 阻害薬と NO 阻害薬の存在下における bradykinin による STA<sub>2</sub> 収縮の抑制 (EDHF) は約 40% であった。一方、中毒症血管において EDHF は 40% と正常血圧妊婦と同程度に存在した。Ca<sup>2+</sup> 依存性 K チャネル阻害薬である charybdotoxin+apamin により STA<sub>2</sub> 収縮は上昇し、この弛緩反応は両群において抑制された (図2)。
3. EBIO を 15 分間前処置は STA<sub>2</sub> 収縮を抑制され、0.5mM EBIO にてその収縮はほぼ消失した。EBIO による抑制反応は中毒症と正常血圧妊婦で差を認めなかった (図3)。

## 【結論】

EDHF は、これまでに agonist 収縮にたいする内皮刺激薬である bradykinin や acetylcholine の作用による弛緩反応の検討において、内皮由来 NO や PGI<sub>2</sub> とは異なり、中毒症においてその機能が維持されていると報告されてきた<sup>3</sup>。

EDHF はその本体は不明であるが、その反応性には細胞膜の過分極反応が必須とされている。我々は、

微小電極法を用いて大網抵抗血管平滑筋細胞における静止膜電位とbradykininによる過分極反応を観察し、その結果よりEDHFが中毒症血管では傷害されず温存されていることを証明した。

EDHFはある種のKチャンネルを開くことで発生する過分極反応と想定されているので、Ca依存性Kチャンネルの阻害薬であるカリブドトキシンとアパミンを用いたところ、bradykininによるEDHFは完全に抑制された。一方、Ca依存性Kチャンネル開口薬の作用は中毒症と正常血圧妊婦において同程度であった。

以上より中毒症の抵抗血管においてEDHFの反応は温存されている可能性が示唆された。

### 【文献】

1. Suzuki Y, Kajikuri J, Suzumori K, Itoh T. Mechanisms underlying the reduced endothelium-dependent relaxation in human omental resistance artery in preeclampsia. *J Physiol* 2000; 527: 163-174.
2. Satoh K, Seki H, Sakamoto H. Role of prostaglandins in pregnancy-induced hypertension. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 133-138.
3. Knock GA, Poston L. Bradykinin-mediated relaxation of isolated maternal resistance arteries in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1668-1674.

この研究の一部は平成13年度おぎや一献金にて行った。

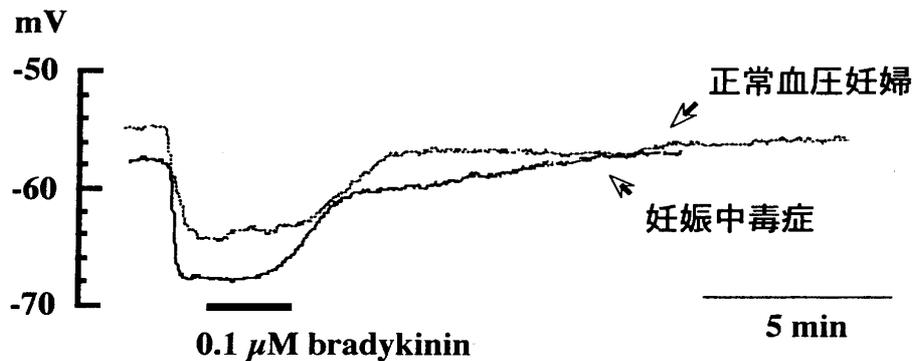


図1. 内皮温存標本におけるBradykininによる膜電位変化

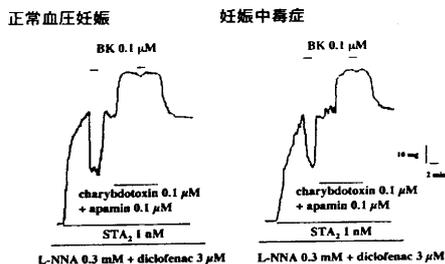


図2. 内皮温存標本におけるBradykininによる $STA_2$ 収縮抑制に対する $KCa$ チャンネル阻害薬の作用

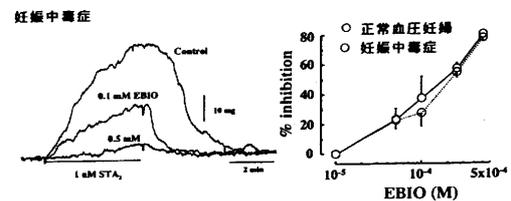


図3. 内皮温存標本におけるEBIOの $STA_2$ 収縮に対する反応性