
動脈管閉塞におけるエンドセリンの生理的役割 早産治療を目指して

(14570076)

平成14年度～平成15年度科学研究費補助金（基盤研究(C) (2)）研究成果報告書

平成16年4月

研究代表者 谷口 隆信
(旭川医科大学 医学部 教授)

は し が き

早産は妊娠37週未満の分娩を指しますが、特に32週未満においては出生児の死亡率や重度の後遺症を残す割合が極端に高率となることが知られています。従って在胎期間を32週以上に延ばすことは、出生児とその家族ばかりでなく社会全体としても重要な課題と考えられます。早産の治療においては子宮収縮をいかに抑制するかが鍵となります。

現在臨床で使われている子宮収縮抑制剤にはβアドレナリン受容体刺激薬、硫酸マグネシウム、非ステロイド系解熱消炎剤などがありますが、それぞれダウンレギュレーションによる効果減衰、低い中毒量、胎児への重篤な副作用等々、長期間安全に子宮収縮を抑制できる薬剤はないというのが現状です。

プロスタグランジンが子宮収縮・陣痛発来を引き起こす直接的な主要因子であることは確立されており、非ステロイド系解熱消炎剤の子宮収縮抑制効果もそのプロスタグランジン産生阻害作用に基づくものです。非ステロイド系解熱消炎剤は従って子宮の収縮を強力に抑制するのですが、副作用として胎児あるいは出生児に対し動脈管の早期閉塞あるいは開存を引き起こし循環機能を傷害することから、その使用が切迫早産治療に最も重要な妊娠28週以降で著しく制限されています。

最近私どもは、エンドセリンが出生後の動脈管の生理的な収縮因子であることを見だし、ラットにおいてエンドセリンアンタゴニストは出生後の動脈管の収縮/閉塞を阻害/遅延させることを報告しています。本研究では、非ステロイド系解熱消炎剤を用いた際の代表的な副作用である動脈管早期閉塞に対してエンドセリンアンタゴニストの効果を検討し、切迫早産に対し非ステロイド系解熱消炎剤とエンドセリンアンタゴニストの併用で副作用の軽減/適用の拡大が可能かどうかラットにおいて検討しました。

研究組織

研究代表者： 谷口 隆信 (旭川医科大学医学部教授)

研究分担者： 村松 郁延 (福井医科大学医学部教授)

交付決定額 (配分額)

(金額単位：千円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-------|------|-------|
| 平成14年度 | 2,286 | 0 | 2,286 |
| 平成15年度 | 1,300 | 0 | 1,300 |
| 総計 | 3,586 | 0 | 3,586 |

研究発表

(1) 学会誌等

Ishida A, Shigeri Y, Taniguchi T, Kameshita I, *Protein phosphatases that regulate multifunctional Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinases: from biochemistry to pharmacology.* **Pharmacol Ther**, 100(3), 291—305, 2003

Taniguchi T, Muramatsu L, *Pharmacological knockout of endothelin ET(A) receptors.* **Life Sci**, 74(2-3), 405—409, 2003

Yamada T, Taniguchi T, Shiokoshi T, Narumiya S, Ushikubi F., *Thromboxane A₂ regulates vascular tone via its inhibitory effect on the expression of inducible nitric oxide synthase.* **Circulation**, 108(19), 2381—2386, 2003

Hiraoka Y, Taniguchi T, Tanaka T, Kanamaru H, Muramatsu L, *Pharmacological characterization of unique prazosin-binding sites in human kidney.* **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**, 368(1), 49—56, 2003

Takahashi M, Taniguchi T, Tanaka T, Kanamaru H, Muramatsu, *Pharmacological characterization of TA-0201, an endothelin receptor antagonist, with recombinant and human prostate endothelin receptors.* **Eur J Pharmacol**, 467(1-3), 185—189, 2003

(2) 口頭発表

Takanobu Taniguchi and Ikunobu Muramatsu, *Pharmacological knockout of endothelin ETA receptors.* **4th International on Receptor Mechanisms, Signal transduction and Drug effects**, May 22 – 24, 2003 (Fukui, Japan)

Takanobu Taniguchi, Hiroki Kajino, Tsuyoshi Katoh, Atsuhiko Ishida, Masayuki Takeuchi, Tomoko Oyama, Kenji Fujieda and Ikunobu Muramatsu, *EP4 agonist prevents indomethacin-induced closure of ductus arteriosus in vivo.* **第76回日本生化学会大会**、2003年10月15 – 18日 (横浜)