

医食同源研究プロジェクト 平成17年度中間報告書

機能性脂質の血管機能に対する作用の検討

医学部・内科学・教授 野出 孝一

医学部・内科学・助手 平瀬 徹明

【背景・目的】

鰯等の魚肉に豊富に含まれる  $\omega$ -3 系多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸 (EPA) は抗動脈硬化作用を有する可能性が臨床疫学研究により示されている。しかし、その抗動脈硬化作用のメカニズムや虚血性心疾患を中心とした動脈硬化性疾患の病態生理に対する作用については不明な点が多い。

血管内皮から産生される一酸化窒素 (NO) を中心とした血管拡張性物質により制御される内皮依存性血管拡張反応は動脈硬化初期から障害され、動脈硬化の進展に重要な役割を果たしていると考えられている。

そこで本研究課題においては今年度 EPA の NO 産生及び内皮依存性血管拡張反応に対する作用を検討することを目的とする。

【結果及び今後の検討課題】

1、EPA の内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) に対する作用

培養血管内皮細胞において EPA は用量依存性に eNOS のリン酸化 (セリン 1177) を生じ、これは PI3 kinase inhibitor (wortmannin、LY-294002) により抑制された。EPA による eNOS のリン酸化は、eNOS と caveola の主要構成分子である caveolin-1 の lipid raft における会合を促進した。以上から、EPA は血管内皮細胞において PI3 kinase 依存性に eNOS のリン酸化と caveolin-1 との会合を促進すると考えられる。このシグナル経路は我々を含めた複数のグループにより eNOS 活性化の主要な経路であることが示されていることから、EPA は eNOS を活性化し内皮細胞における NO

産生を促進することが示唆される。

## 2、今後の検討課題

上記結果から EPA は血管拡張物質 NO の産生を促進することが示唆され、EPA は内皮依存性血管拡張反応を改善し抗動脈硬化作用を有する可能性が期待される。そのため今後動脈硬化モデルマウスにおいて EPA の内皮依存性血管拡張反応及び動脈硬化形成に対する作用を検討していく予定である。

また我々は、血管内皮細胞においてチトクローム P450 酵素により産生される epoxyeicosatrienoic acid の血管拡張物質として重要性を報告してきた。現在 EPA のチトクローム P450 酵素活性化機構及び epoxyeicosatrienoic acid 産生に対する作用を検討中である。

### 【学会発表】

Aldosterone Promotes Phosphorylation and Dissociation from Caveolin-1 of eNOS in Endothelial Cells.

Norihiko Kotooka, Tetsuaki Hirase, Yuki Nishimura, Machiko Asaka, Yuko Fujiki, Yoshida K, Hashimoto S, Hikichi Y, Koichi Node.

Scientific Sessions 2004, American Heart Association.

### 【論文発表】

Aldosterone Promotes Phosphorylation and Dissociation from Caveolin-1 of eNOS in Endothelial Cells.

Norihiko Kotooka, Tetsuaki Hirase, Yuki Nishimura, Machiko Asaka, Yuko Fujiki, Yoshida K, Hashimoto S, Hikichi Y, Koichi Node. *In Preparation*