

氏 名（本籍） 小 野 貞 文

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 2069 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 元 年 2 月 22 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 57 年 3 月
東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 Platelet activating factor (PAF) のヒト肺動
静脈, 及び気管支平滑筋に対する反応と修飾因子
の検討

(主 査)
論 文 審 査 委 員 教 授 仲 田 祐 教 授 橋 本 保 彦
教 授 滝 島 任

論 文 内 容 要 旨

【目 的】

血小板活性化因子 (Platelet activating factor : PAF) は、種々の炎症細胞、血小板、諸臓器、血管内皮細胞より産生、放出されるリン脂質由来のchemical mediatorである。PAFは微量で強力かつ多彩な生物活性をもつ。その肺循環系、気道系に対する作用には種差がみられ、また、単独および、種々のchemical mediatorとの相互作用を有する。一方、肺循環系に対する作用の発現には、cyclooxygenase系や、血管内皮との関連が示唆されている。ヒト肺にも特異的receptorの存在が示唆されていることから、その作用に関して、肺高血圧や肺水腫、気管支喘息に於ける気道過敏との関連について、興味をもたれる。本研究では、ヒトの肺循環系、気道系に於けるPAFの果たす役割の一端を明らかとすることを目的とし、摘出ヒト肺動静脈、気管支を用い、①単独作用、②chemical mediator、神経伝達物質との相互作用、③血管内皮との関連について検討した。

【対 象】

東北大学抗酸菌病研究所外科にて肺切除を受けた症例を対象とした。そのうち、気管支鏡にて可視範囲に異常所見の無い末梢型肺腫瘍症例で、気管支喘息、肺高血圧の既往の無い39例（年齢37～76歳、平均61.1歳）の手術標本より得た肺動静脈片、気管支組織片を用いた。

【方 法】

肺葉切除後、区域肺動静脈、区域気管支をリング状に切出し、肺動静脈片はそれぞれ、約3×4mm大のリング状の組織片として、気管支は軟骨部で切開し、約1×4×15mm大の組織片を作成した。組織片を、95%O₂、5%CO₂で飽和した37°C Krebs-Henseleit液20mlを含むorgan bathにセットし、force displacement transducerにて張力を測定、増幅機を介してink-writing oscillographに反応を記録した。15分ごとにKrebs-Henseleit液を交換、60～90分で平衡状態を得た後実験を施行した。

【初期張力の設定】

実験を開始するにあたり、肺血管では、初期張力を0.5g、1g、2gとし、Histamineの、気管支では1g、2g、3gとして、Acetylcholineのdose-response curveを作成した。最大張力は、肺血管では初期張力1g、気管支では2gにて得られた。この事より、肺動静脈片、気管支組織

片の初期張力を、それぞれ、1g, 2gと設定した。

【成 績】

①単独作用：PAF単独では、内皮非傷害肺動脈、肺静脈、及び気管支では、収縮あるいは弛緩は認められなかった。肺動脈で内皮の傷害をうけたものには、 10^{-6} MのPAFで、Histamineに比し緩徐でかつ弱い収縮を認めたものがあった。(2例/7例)。

②chemical mediator, 神経伝達物質との相互作用： 10^{-3} M Histamineによる収縮は、肺動脈では、control群 0.65 ± 0.21 g, 10^{-7} M PAF前投与群 0.43 ± 0.13 g, 肺静脈では、control群 0.43 ± 0.25 g, PAF前投与群 0.34 ± 0.15 gであり、PAF前投与により、高濃度のHistamineによる収縮の抑制が認められた。 10^{-5} M Prostaglandin $F_2\alpha$ による収縮は、肺動脈では、control群 0.39 ± 0.11 g, PAF前投与群 0.24 ± 0.09 g, 肺静脈では、control群 0.37 ± 0.12 g, PAF前投与群 0.25 ± 0.10 gであり、PAF前投与により、収縮作用は有意に抑制された。気管支では、Histamine, Prostaglandin $F_2\alpha$ の収縮はPAFの前投与により抑制されなかった。

気管支収縮性に働く神経伝達物質である、Acetylcholineによる収縮に対しては影響を及ぼさなかったが、拡張性に働く神経伝達物質であるIsoproterenolによる気管支の拡張作用は、PAF前投与により有意に抑制され、dose-response curve は有意に右方に偏移した (ED_{50} : control群 7.40 ± 0.58 ($-\log M$), PAF前投与群 6.53 ± 0.56 ($-\log M$))。

③血管内皮との関連：肺血管収縮物質であるHistamine, Prostaglandin $F_2\alpha$ による肺動静脈の収縮に対するPAFの抑制作用は 10^{-3} M Indomethacin (cyclooxygenase inhibitor)の前投与によっては影響されなかったが、内皮剥離により失なわれた。

【結 論】

ヒトにおいて、PAFは、肺水腫等、肺血管内皮に傷害がおこっている病態下での肺高血圧の助長、種々の炎症の場における、 \dot{V}_A/\dot{Q} の不均衡の発来、及び、気道過敏の発現に重要な役割を占めている可能性が示唆された。さらに、肺血管系に対する作用の発現には、cyclooxygenase系は関与せず、内皮細胞由来の血管弛緩物質(EDRF)を介している可能性が示唆された。

審査結果の要旨

血小板活性化因子 (platelet activating factor : PAF) は、種々の炎症細胞、血小板、諸臓器、血管内皮細胞より産生、放出される、リン脂質由来のchemical mediatorである。近年、種々の動物において、肺高血圧や肺水腫、気道過敏をもたらす物質として注目されている。ヒト肺にも特異的receptorの存在が明らかとされ、その作用に関して興味もたれるが、肺循環系、気道系に対する作用には種差がみられることから、ヒトに於ける作用を知るためには、ヒト肺を用いることが必要となる。本論文は、ヒトの肺循環系、気道系に於けるPAFの果たす役割の一端を明らかとすることを目的とし、摘出ヒト肺動静脈、気管支平滑筋を用い、組織bioassay法にて検討したものである。PAFの①単独作用の有無、②chemical mediator、神経伝達物質との相互作用、③作用の発現に於ける血管内皮との関連について検討し、以下の結論を得た。

(1) PAF単独では、内皮非傷害肺動脈、肺静脈、及び気管支では、収縮あるいは弛緩は認められなかった。肺動脈で内皮の傷害を受けたものには、 10^{-6} MのPAFで、Histamineに比し、緩徐でかつ弱い収縮を認めたものがあった。

(2) 10^{-7} MのPAFの前投与は、肺血管、気管支収縮物質であるHistamine、Prostaglandin $F_2\alpha$ による収縮に対して、肺血管においてはその作用を抑制したが、気管支においては抑制しなかった。

(3) この肺血管に対する収縮の抑制作用は、cyclooxygenase inhibitorの前投与によっては影響されなかったが、内皮剥離により失なわれた。

(4) 気管支収縮性神経伝達物質であるAcetylcholineに対する気道平滑筋の収縮に対して、それ自体の存在だけでは、感受性、反応性共に変わらなかったが、拡張性神経伝達物質であるIsoproterenolによる拡張作用は減じた。

ヒトに於けるPAFの、in vivoでの作用を明らかにするためには、基本となるべき、in vitroでの実験が不可欠である。本研究により、ヒトにおいて、PAFは、肺動脈内皮に傷害がおこっている病態下での肺高血圧の助長、炎症の場に於ける \dot{V}_A/\dot{Q} の不均衡の発来、及び気道過敏性の発来に重要な役割を占めている可能性が示唆された。また、肺血管に対する作用の発現は、内皮細胞由来の血管弛緩物質 (EDRF) を介している可能性が示唆され、今後、ヒトに於けるPAFの、肺循環系、気道系に対する作用の解析の基礎となるべき、極めて重要な研究と考えられる。

よって本論文は、学位授与に値すると認められる。