



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Title	Effects of low-dose beraprost sodium, a stable PGI ₂ analogue, on reperfusion injury to rabbit lungs(内容の要旨(Summary))
Author(s)	姜, 晓雯
Report No.(Doctoral Degree)	博士 (医学) 甲 第396号
Issue Date	1999-03-25
Type	博士論文
Version	
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/14727

この資料の著作権は、各資料の著者・学協会・出版社等に帰属します。

氏名 (本籍)	姜 晓雯 (中国)
学位の種類	博士 (医学)
学位授与番号	甲第 396 号
学位授与日付	平成 11 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Effects of low-dose beraprost sodium, a stable PGI ₂ analogue, on reperfusion injury to rabbit lungs
審査委員	(主査) 教授 藤原久義 (副査) 教授 森田啓之 教授 廣瀬 一

論文内容の要旨

虚血/再灌流肺傷害は、肺血管抵抗の増加、肺微小血管内皮細胞の透過性亢進、肺水腫の形成により特徴づけられる。虚血/再灌流肺傷害の成因には、活性酸素種、好中球の活性化、TNF- α 等のサイトカインが関与していることが唆されている。活性酸素種や活性化好中球がどのようなメカニズムで内皮細胞傷害を起こすのかは明らかにされていないが、再灌流によってシクロオキシゲナーゼ系代謝産物の生成が増加することから少なくとも細胞膜におけるフォスホリパーゼA₂, C, D等の活性の変化が関与していると推定される。しかし、虚血/再灌流肺傷害におけるシクロオキシゲナーゼ系代謝産物の役割は未だ明らかではない。

一方、細胞内cAMPレベルを上昇させる種々の薬剤が、虚血/再灌流による肺微小血管内皮細胞傷害を予防または改善することが報告されている。しかし、細胞内cAMPを上昇させるプロスタグランジンI₂が虚血/再灌流肺傷害を抑制するか否かについては未だ明らかにされていない。

本研究ではプロスタグランジンI₂誘導体であるベラプロストナトリウムの比較的低用量を用い、家兎肺虚血/再灌流傷害における肺微小血管壁の透過性の亢進および血漿トロンボキサン、cAMPおよびTNF- α 濃度に及ぼす影響を検討した。

【対象および方法】

1.8~2.2kgの日本雄性白色家兎をヘパリンナトリウムとペントバルビタールナトリウム静注にて麻酔後、気管切開を行い人工呼吸器にて調節呼吸とした。開胸後左心室から急速瀉血し、左右胸骨傍切開で両肺を露出、カニューレを主肺動脈と左心房に挿入し、定流量(40ml/分)の自家血灌流肺を作成した。最大気道内圧を10mmHgに、左房流出圧を0mmHgに設定した。10分間の定肺重量状態を確認した後、換気・灌流を停止し2時間虚血状態とした。再灌流10分前に生理食塩水(n=5)、3pmol/Lのベラプロストナトリウム(n=5)、150-300pmol/Lのベラプロストナトリウム(n=5)、900pmol/Lのベラプロストナトリウム(n=5)または60 μ mol/Lのインドメサシン(n=5)を血液貯留槽に投与し、1時間再灌流再換気した。また、虚血操作が無く1時間灌流した群を非虚血対照群とした。経時的に肺動脈圧、左房圧を測定し、肺血管抵抗の変化を観察した。また、虚血前と再灌流終了直後に灌流液を採取し、放射免疫測定法により血漿トロンボキサンB₂、TNF- α 、cAMP濃度を測定した。その後、左房流出圧を約10~13mmHgに10分間上昇させ、重量法で肺微小血管の濾過係数(Kf, ml/min/mmHg/100g wet lung)を測定した。最後に灌流肺を摘出し、標定分光測光法でミクロペルオキシダーゼ活性を測定、また右肺下葉を10%ホルムアルデヒドで固定後HE染色し、光顕にて観察した。

【結果】

虚血/再灌流によって、肺血管抵抗、血漿トロンボキサンB₂濃度、濾過係数は上昇した。150-300pmol/Lと900pmol/Lのベラプロストナトリウムとインドメサシンは、虚血/再灌流による肺血管抵抗の上昇を抑制した。900pmol/Lのベラプロストナトリウムとインドメサシンは虚血/再灌流による濾過係数の上昇と血漿トロンボ

キサンB₂濃度の上昇を抑制した。灌流液中cAMP濃度は900pmol/Lのベラプロストナトリウムで増加し、インドメサシンで減少した。再灌流後の血漿トロンボキサンB₂濃度と濾過係数は有意な正相関を示した。血漿TNF-alphaは実験前後で灌流液中に検出されなかった。また、肺組織ミエロペルオキシダーゼ活性はすべての群で差がなかった。組織学的検討では、虚血/再灌流後に肺中隔の腫脹を認めたが、900pmol/Lのベラプロストナトリウムとインドメサシンでは軽度であった。

【考察】

インドメサシンが虚血/再灌流肺傷害における肺血管抵抗と濾過係数の上昇を抑制し、再灌流後の濾過係数の増大と血漿トロンボキサン濃度の上昇が正相関することから、トロンボキサンが少なくとも再灌流肺傷害における血管透過性亢進の病態に関与していると考えられた。血漿TNF-alphaはいずれの群でも検出されず、虚血/再灌流肺傷害にTNF-alphaは関与しないように思われた。

細胞内cAMPを増加させる種々の薬剤が、虚血/再灌流肺傷害における肺微小血管壁の透過性の亢進を予防または改善することが示されてきたが、プロスタグランジンI₂の効果は未だ明らかではない。私達は、①プロスタグランジンI₂が再灌流後に生成されるトロンボキサンに起因する肺血管攣縮を抑制することによって傷害部位の肺血流を増加させれば再灌流肺傷害は増悪し、②内皮細胞のcAMPを十分増加させれば内皮障壁機能が増強し、再灌流肺傷害を抑制するという仮説を立てた。即ち、プロスタグランジンI₂の組織選択性（血管平滑筋、内皮細胞）とcAMP上昇の程度が肺微小血管傷害に対する効果を決定するであろうと考えた。

実験結果は、900pmol/Lのベラプロストナトリウムは、血管平滑筋と内皮細胞のcAMPが増加したために肺血管抵抗、トロンボキサンの生成および濾過係数の増加が抑制され、150-300pmol/Lのベラプロストナトリウムでは血管平滑筋のcAMPのみ増加したために肺血管抵抗の増加は抑制されたが、トロンボキサンの生成および濾過係数の増加は抑制されなかったと解釈された。今回の実験結果は、これまでにプロスタグランジンI₂が虚血/再灌流肺傷害に有効であったり無効であったりした過去の報告の矛盾を明らかにした。又、cAMPを増加させる薬剤が種々の細胞においてアラキドン酸代謝産物の生成を抑制するという過去の報告を支持するものである。

【結論】

900pmol/Lのベラプロストナトリウムは虚血/再灌流肺傷害におけるトロンボキサンの合成を抑制し、cAMPの増加を介して虚血/再灌流による肺微小血管壁の透過性亢進を抑制し、肺微小血管傷害を抑制した。しかし、150-300pmol/Lのベラプロストナトリウムは、トロンボキサンによる血管収縮の抑制を介して傷害された毛細血管内血流を増加させ、再灌流肺傷害を増悪させる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

申請者 姜 曉雯は虚血/再灌流肺傷害の成因にトロンボキサンが関与し、プロスタグランジンI₂誘導体であるベラプロストナトリウムが虚血/再灌流肺傷害の防御に有効である可能性を示した。

この新知見は循環器内科学の進歩に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Effects of low-dose beraprost sodium, a stable PGI₂ analogue, on reperfusion injury to rabbit lungs
1998 Am J. Respir. Crit. Care. Med. 158 (印刷中)