

Title	動脈疾患におけるプロスタサイクリンおよびトロンボキササンについて
Author(s)	鵜山, 治
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/33462
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	鷓 山 治
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5835 号
学位授与の日付	昭和 57 年 12 月 4 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	動脈疾患におけるプロスタサイクリンおよびトロンボキサン について
論文審査委員	(主査) 教授 阿部 裕 (副査) 教授 山野 俊雄 教授 最上平太郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

Samuelssonらにより発見されたトロンボサキ A_2 (TxA_2)は、血小板で主につくられ、強力な血管収縮作用と血小板凝集作用をあわせもつ。一方、Vaneらにより発見されたプロスタサイクリン (PGI_2)は、主に血管内皮細胞によりつくられ、強力な血小板凝集抑制作用のみならず血管拡張作用も有している。近年、この両者のバランスと動脈疾患の病態との関連が注目されている。

本研究では、 TxA_2 および PGI_2 の安定代謝産物である TxB_2 と 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ の radioimmunoassayによる測定法を確立し、その応用を試みた。即ち、種々の動脈疾患(高血圧、脳血栓、大動脈炎症候群)を有する患者の末梢静脈血 TxB_2 、6-keto- $PGF_{1\alpha}$ 濃度を測定した。さらに脳血栓症患者については、内頸静脈血および大腿動脈血についても測定し、 TxA_2 および PGI_2 の上記疾患に対する関係を明らかにした。

〔方法ならびに成績〕

1) 血漿 TxB_2 、6-keto- $PGF_{1\alpha}$ 濃度の測定

末梢静脈血および動脈血血漿は、ヘパリン加プラスチック注射器にて肘静脈および大腿動脈より 10ml採血し、ただちに EDTA、インドメサシンを含む氷冷プラスチックチューブに移し、遠沈することにより得た。内頸静脈血は、19 G ポリエチレンカテーテルを内頸静脈球部に進めることにより採取した。 TxB_2 は、Gréen等の方法により血漿より抽出したのち、radioimmunoassayにより濃度を測定した。intra-assay 変動係数は 6.2%、inter-assay 変動係数は 8.0%であった。6-keto- $PGF_{1\alpha}$ は、0.5 Mクエン酸添加により血漿を pH 3.5にし、酢酸エチルにより抽出、0.1 Mリン酸緩衝液(pH 7.4)に再溶解し酢酸エチルで洗浄することにより精製したのち、radioimmunoassayにて濃度を測

定した。intra-assay変動係数は6.4%，inter-assay変動係数は10.1%であった。

いずれのradioimmunoassayも、他のプロスタグランディンと著明な交叉反応は示さなかった。

2) 末梢静脈血 TxB_2 、6-keto-PGF_{1 α} 濃度 (mean \pm SEM)

末梢静脈血の血漿 TxB_2 濃度は、健常対照群 $112 \pm 6 \text{ pg/ml}$ ($n=22$)、高血圧群 $106 \pm 10 \text{ pg/ml}$ ($n=12$)、アスピリン非投与脳血栓群 $102 \pm 7 \text{ pg/ml}$ ($n=15$) であり有意の差を示さなかったが、アスピリン投与脳血栓群では $64 \pm 3 \text{ pg/ml}$ ($n=14$) と前三者より有意に低値であった ($P < 0.001 \sim P < 0.005$)。

一方、末梢静脈血 6-keto-PGF_{1 α} 濃度は、健常対照群 $81 \pm 5 \text{ pg/ml}$ ($n=23$)、高血圧群 $78 \pm 5 \text{ pg/ml}$ ($n=14$) であり両者に有意差を示さなかったが、アスピリン非投与脳血栓群 $65 \pm 3 \text{ pg/ml}$ ($n=19$)、アスピリン投与脳血栓群 $56 \pm 4 \text{ pg/ml}$ ($n=12$)、大動脈炎症候群 $63 \pm 5 \text{ pg/ml}$ ($n=12$) と血管障害を有する群において健常対照群に比較し有意に低値であった ($P < 0.005 \sim P < 0.05$)。

3) 内頸静脈および大腿動脈血 TxB_2 、6-keto-PGF_{1 α} 濃度

脳血栓症患者10例について測定を行った。動脈血 TxB_2 濃度は、ほぼ末梢静脈血濃度と一致し、いずれも著者らの正常上限 200 pg/ml 以下であったが、内頸静脈血のみ 250 pg/ml 以上の高値を示すものが4例存在し、これらは脳主幹動脈に閉塞性病変を有する患者であった。また内頸静脈血の TxB_2 と 6-keto-PGF_{1 α} の濃度比 ($\text{TxB}_2 / 6\text{-keto-PGF}_{1\alpha}$) をみると、脳主幹動脈の閉塞性病変を有する患者においては、いずれも 3.0 以上の高値を示した。

[総括]

- 1) TxB_2 と 6-keto-PGF_{1 α} の radioimmunoassay による測定法を確立した。
- 2) 末梢静脈血 TxB_2 濃度は、健常群・高血圧群・アスピリン非投与脳血栓群の間に有意差を示さなかった。
- 3) アスピリン投与脳血栓群の末梢静脈血 TxB_2 濃度は、有意に低値であり、アスピリンが生体内での TxA_2 合成を抑制していることが示された。
- 4) 末梢静脈血 6-keto-PGF_{1 α} 濃度は、健常群と高血圧群で有意差を示さなかった。一方血管障害を有する群においては、有意に低値を示した。この事実、生体内での障害血管の PGI₂ 合成が低下していることを反映していると考えられる。
- 5) 脳血栓症患者のなかには、内頸静脈血 TxB_2 濃度のみが著明に上昇するものが存在した。このことは、 TxA_2 は、障害血管局所にて血小板凝集により放出されることを示唆し、全身循環を経由した末梢静脈血の TxB_2 濃度測定のみでは、この現象を十分には把握しえないことを示していると考えられる。また、内頸静脈血の TxB_2 濃度が高値を示す例については、抗血小板療法の有用性が示唆された。

論文の審査結果の要旨

現在、動脈硬化による虚血性疾患が、臨床医学における大きな問題となってきている。本研究は血中トロンボキサン B_2 および6-ケト-プロスタグランディン F_{1t} 濃度の測定法を確立し、プロスタグランディンと動脈疾患とくに脳血栓症との関連を明らかにしたものである。従って本論文は、動脈硬化による虚血性疾患の予防、治療への道をひらく端緒となるものと考えられ、高く評価される。