



Title	犬冠動脈標本の多核白血球による収縮機構の検討
Author(s)	西田, 昌司
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36047
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	にし 西	だ 田	まさ 昌	し 司
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8 5 9 7	号	
学位授与の日付	平成元年3月24日			
学位授与の要件	医学研究科病理系専攻 学位規則第5条第1項該当			
学位論文題目	犬冠動脈標本の多核白血球による収縮機構の検討			
論文審査委員	(主査)			
	教授 多田 道彦			
	(副査)			
	教授 鎌田 武信	教授 谷口 直之		

論文内容の要旨

〔目的〕 虚血性心疾患の治療方策として阻血心筋領域の血流再開療法が広く行なわれるにつれ、致死性不整脈の発生、出血性梗塞、stunned myocardiumなどのいわゆる再灌流障害の発生が問題となりつつある。再灌流障害の病態は未だ明らかではないが、血流再開にともない流入する白血球細胞が病態修飾因子として働く事が報告されている。その機構としては、白血球の産生する活性酸素種・リソソーム酵素などの組織障害性物質による直接の心筋組織障害とともに、白血球由来のロイコトリエン・ヒスタミンなどの血管収縮物質による冠微小循環障害に続発する組織障害の存在も推測されている。本研究においては、微小循環において白血球と密接な相互作用を持ち、かつ、活発な血管作動物質代謝を営む血管内皮細胞に着目し、白血球-血管内皮の相互作用、および、その破綻が冠血管収縮性にどのような影響を与えるかを検討する目的で、以下の実験を行なった。

〔方法〕 麻酔開胸下に成犬拍動心を摘出し、左冠動脈回旋枝を剥離、4 mm幅の環状標本を作成した。血管標本は酸素化Tyrode液を満たしたマグヌス管中に懸垂し、一端を固定したのち他端を圧トランスデューサーに接続、徐々に伸張し、90分間に4 gの静止張力を与え安定化させた。同時に採取した自家末梢血よりPercoll 密度勾配法にて多核白血球分画（純度>95%）を単離し、これをマグヌス管に直接添加したのち発生張力を測定した。対照として血小板を単離し（純度>98%）、同様の検討を行なった。一部の血管標本では金属針にて血管内皮を擦過し、内皮障害を作成した。内皮障害の存在は、アセチルコリンによる内皮依存性弛緩反応の消失により確認した。一部の実験では、内皮障害を作成した血管標本に内皮健常血管を挟み込み、健常内皮を再共存させたサンドイッチ標本を作成し検討を行なった。

〔成績〕 血小板の場合には、従来より報告されているように、健常内皮細胞の存在する血管標本に添加しても顕著な張力発生を認めなかったが、内皮障害血管に添加すると、血管内皮の種々の防御機構の欠如のため著明な収縮を惹起した。これに対し、多核白血球の場合には、内皮障害を作成した血管に添加しても張力発生を認めなかったが、内皮を障害せず健常な内皮の存在する血管標本においては顕著な収縮を惹起した。かかる白血球による内皮健常血管標本の収縮は、白血球の添加量 ($10^4/\text{ml}$ – $5 \times 10^6/\text{ml}$) に依存し、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ ($5 \times 10^{-6} \text{ M}$) による収縮の $80 \pm 21\%$ 相当の最大収縮を示した。白血球添加による収縮反応は、アセチルコリン添加により内膜依存性に弛緩反応を示したため、血管標本の内皮は健常に保たれており、白血球による内皮障害のため血管の静止張力が増加したものではないと考えられた。一方、細胞成分を含まない白血球懸濁液の上清、または、カルシウムイオノフォア A 23187 ($20 \mu \text{ M}$) による白血球の刺激液の上清は収縮反応を惹起し得なかったことより、単に白血球から血管収縮物質が放出され、血管張力の上昇を惹起したものではないと考えられた。内皮障害血管標本に内皮健常血管を挟み込み内皮細胞を再付加したサンドイッチ標本を用いると、内皮障害により消失した白血球による収縮反応が回復した ($p < 0.05$)。白血球、および、血管内皮の産生する血管作動物質に対する阻害剤のうち、アラキドン酸リポキシゲナーゼ阻害剤 (esculetin) はかかる反応を部分的 (30%) に抑制 ($p < 0.05$) したが、シクロオキシゲナーゼ阻害剤 (indomethacin), PAF 拮抗剤 (CV-3988), ヒスタミン受容体遮断剤 (pyrilamine), ラジカル消去剤 (SOD/catalase) は、収縮を抑制し得なかった。交感・副交感神経遮断剤 (phentolamine, propranolol), アンジオテンシン II 阻害剤 (saralasin) も、収縮を抑制し得なかった。

〔総括〕 単離した犬冠動脈および血球を用いた *in vitro* の実験系において、血小板は血管内皮の防御機構が消失した血管標本を収縮させるのに対し、白血球は血管内皮共存下においてのみ冠血管標本の収縮を惹起した。サンドイッチ標本を用いた検討より、かかる白血球による収縮反応は、血管内皮–白血球の相互作用下に血管収縮物質が産生されたためと考えられる。阻害剤を用いた検討から、収縮物質の一部はアラキドン酸リポキシゲナーゼ代謝産物であることが推測された。虚血性心疾患の病態、特に再灌流障害において、白血球による血管収縮が如何なる役割を担うか今後検討を行う予定である。

論文の審査結果の要旨

白血球が冠血管収縮性に及ぼす影響を検討する目的で、犬冠動脈標本に自家多核白血球を添加し、血管標本の等尺性張力変化を検討した。多核白血球は添加量依存性に血管標本の収縮をもたらしたが、内膜擦過による内皮障害を作成すると収縮反応は消失した。内皮障害血管標本に内皮健常血管を挟み込み内皮細胞を再付加したサンドイッチ標本を用いると、多核白血球による収縮反応は回復した。アラキドン酸 5-リポキシゲナーゼ阻害剤による多核白血球の前処理により、収縮反応は著明に抑制された。以上の結果より多核白血球は、血管内皮細胞との間でのアラキドン酸 5-リポキシゲナーゼ代謝系相互作用を介し、血管平滑筋の収縮をもたらす可能性が示唆された。