Osaka University Knowledge Archive

Title	Attenuation of neutrophil function by inhibitors of arachidonate metabolism reduces the extent of canine myocardial infarction
Author(s)	星田, 四朗
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36733
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【90】

氏名・(本籍)	星田四朗（ほしだしろう）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 8929 号
学位授与の日付	平成2年1月11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	Attenuation of neutrophil function by inhibitors of arachidonate metabolism reduces the extent of canine myocardial infarction **(虚血・再灌流心筋障害における多核白血球機能とアラキドン酸代謝)**
論文審査委員	(主査) 教授 鎌田 武信 (副査) 教授 多田 道彦　教授 谷口 直之

論文内容の要旨

〔目　的〕

従来，心筋梗塞早期には虚血心筋に血小板沈着・白血球浸潤の生じることが知られており，これらと心筋壊死進展との関連が注目され，その細胞障害作用の1つとしてアラキドン酸代謝の亢進が考えられている。実際，血小板・血管内皮相互間におけるアラキドン酸シクロオキシゲナーゼ代謝物質トロンボキサンA_2(TXA_2)，プロスタサイクリン（PGI_2）生成不均衡が冠循環系の破綻を招来し，心筋虚血を増悪することが報告されている。しかしながら，血小板の活性化が虚血領域で生じる機序，更には，冠微小循環障害の成立において重要と考えられる多核白血球の機能との相関など未解決の点が多い。最近，多核白血球で産生されるアラキドン酸リポキシゲナーゼ代謝由来のロイコトリエン（LT），ヒドロオキシ酸（HETE）が組織の炎症反応を仲介して，あるいは，血小板・血管内皮のアラキドン酸カスケードを修飾する事により微小循環障害を惹起するとの示唆がなされつつある。本研究では，実験的心筋梗塞（冠動脈閉塞－再灌流モデル）において，虚血心筋領域で産生されるアラキドン酸代謝物質（エイコサノイド）を定量し，これと心筋梗塞の壊死進展並びに白血球浸潤度との関わりについて解析すると共に，アラキドン酸代謝阻害剤の効果についても合わせて検討した。

〔方法並びに成績〕

麻酔開胸下に雑種成犬（10－15kg，n＝30）の左冠状動脈前下行枝を1.5時間閉塞・5時間再灌流を行うことより心筋梗塞モデルを作成した。TXA_2合成酵素阻害剤CV－4151（2mg／kg，i.v.，n＝10）は冠動脈再灌流直前に，リポキシゲナーゼ阻害剤AA－861（100mg／kg，i.d.，n＝10）は冠動脈閉塞前に投与した。心筋虚血領域，壊死領域の広がりは二重染色法（エバンスブルー，トリフェニールテト

ラゾリウム）を用いて測定し，虚血領域中の壊死領域の割合を心筋梗塞量の指標とした。左室横断切片の一部を細片化し，37℃15分インキュベートした後酸性脂質を抽出し，リポキシゲナーゼ代謝物質は逆相液体クロマトグラフィー，シクロオキシゲナーゼ代謝物質はラジオイムノアッセイを用い定量した。虚血心筋の一部はヘマトキシリン・エオジン染色を行い病理組織標本を作成し，白血球浸潤度を評価した。同時に，末梢血より分取した多核白血球（Percoll密度勾配法）の，化学遊走能及びA23187存在下でのLTB_4産生を検討し，多核白血球機能の指標とした。

その結果，1．心筋梗塞量：梗塞量は，対照群（42.0±4.7%，mean±SEM）に比し，CV−4151群（16.4±4.7%，P<0.01）AA−861群（18.7±5.3%，P<0.01）は共に有意に低下した。2．心筋アラキドン酸代謝：対照群において正常心筋では少量の12−HETE（13±2ng／g，mean±SEM），TXB_2(4.2±0.5ng／g）が検出されるのみであるが，虚血心筋ではこれらの産生（各々120±35ng／g，18.3±2.4ng／g）は亢進し，心筋梗塞量と有意な正相関を示した（各々r=0.732，P<0.02，r=0.942，P<0.001)。CV−4151群あるいはAA−861群では虚血心筋での各々TXB_2・HETEsの産生が著明に低下した（P<0.01)。3．心筋白血球浸潤：対照群において虚血心筋での白血球浸潤が高度な例ほどHETE，TXB_2の産生量はより高値を示した。両治療群では，白血球浸潤の著明な抑制が認められた。4．多核白血球機能：LTB_4産生量は，対照群では有意な経時変化がみられなかったが，両治療群では著明に低下した。化学遊走指数は，対照群で冠動脈再灌流後徐々に増加したが，両治療群では有意な抑制が認められた。

〔総　括〕

本研究の結果は，アラキドン酸代謝系のTXA_2合成酵素阻害剤，リポキシゲナーゼ阻害剤は共に，多核白血球遊走能を低下させ，虚血心筋への白血球浸潤を抑止することにより，多核白血球由来物質による虚血心筋の細胞障害進展を抑制する可能性を示唆する。多核白血球は，1）蛋白融解酵素，活性酸素などの心筋細胞障害をもたらす物質を産生し得ること，2）LTや血小板活性化因子（PAF）などの血管作動性（収縮）物質を遊離し，虚血心筋での血流を低下させること，3）虚血心筋の毛細血管を栓塞することより冠微小循環障害を惹起し得ること等より，心筋壊死進展を増幅すると考えられる。シクロオキシゲナーゼ系のTXA_2は強力な血小板凝集促進・血管収縮作用を有しており，血小板凝集塊形成や細血管収縮により心筋虚血領域における局所冠循環不全を助長すると考えられる。TXA_2合成酵素阻害剤の多核白血球機能に対する抑制機序としては，1）TXA_2の作用発現においてLTの産生亢進が仲介し得ること，2）TXA_2の選択的な産生抑制により白血球機能を抑制するプロスタグランディンD_2などの産生が亢進することが想定される。今後，流血血球と心筋組織の相互間におけるシクロオキシゲナーゼ・リポキシゲナーゼ両代謝相関が心筋壊死進展に占める役割を更に検討する必要がある。

論文の審査結果の要旨

再灌流心筋障害において，虚血心筋に浸潤・沈着する流血血球特に白血球が心筋壊死進展に深く関与

すると考えられている。本研究では，再灌流心筋障害モデルにおけるアラキドン酸代謝と白血球機能との関連について解析し，虚血心筋ではアラキドン酸代謝物質の産生が亢進し，白血球浸潤度と正相関を示した。アラキドン酸代謝阻害剤は，心筋梗塞量を有意に縮小し，この際多核白血球機能は低下し虚血心筋への白血球浸潤も軽減した。以上より，虚血心筋におけるアラキドン酸代謝系の賦活化が，多核白血球機能と密接に連関して再灌流心筋障害を進展させる可能性が示された。本研究は，再灌流心筋障害の防止策を立案する理論的根拠を示しており，今後の循環器内科学に対する貢献は大であると考えられる。