The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Increase in Peripheral Blood Flow by Intravenous Administration of Prostaglandin E1 in Patients with Peripheral Arterial Disease, Accompanied by Up-Regulation of Hepatocyte Growth Factor
Author(s)	牧野, 寛史
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45226
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

【38】

氏　　名	牧　野　寛　史（まき の ひろ ふみ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　１８４６６　号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学　位　論　文　名	Increase in Peripheral Blood Flow by Intravenous Administration of Prostaglandin E1 in Patients with Peripheral Arterial Disease, Accompanied by Up-Regulation of Hepatocyte Growth Factor （プロスタグランジンE1の血流改善効果における肝細胞増殖因子の関与）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　荻原　俊男 （副査） 教　授　中村　敏一　　教　授　堀　　正二

論　文　内　容　の　要　旨

〔目　　的〕

血管内皮細胞は、血小板凝集抑制・マクロファージの浸潤抑制・血管平滑筋細胞の増殖抑制・血管トーヌスの調整など血管系において重要な役割を果たしており、その脱落が動脈硬化発生の誘引となるのみならず、酸化ストレス・高血圧・シェアストレスなど種々の要因による血管内皮細胞の機能不全は動脈硬化病変の進展に大きく関与していることが知られている。このような観点から、動脈硬化を基礎とする血管疾患において、血管内皮細胞の機能改善に焦点をあてた治療の重要性が多くの研究により示唆されている。

プロスタグランジン E1（PGE1）は cAMP を介して血小板凝集抑制作用と血管拡張作用を有し、閉塞性動脈硬化症などの血管疾患で頻用されている薬剤である。一方、肝細胞増殖因子（HGF）は血管内皮細胞に対して抗アポトーシス作用を示し、内皮保護作用を持つことが知られている。今回我々は、PG 製剤の新たな作用機序として血管内皮細胞機能の改善効果について HGF の関与を中心に検討した。

〔方法ならびに成績〕

14 名の閉塞性動脈硬化症（男性、61－78 歳、Fontaine 分類、Ⅰ度２名、Ⅱ度４名、Ⅲ度２名、Ⅳ度６名）に対して PGE1 120 μg/日を連日 14 日間点滴投与した。PGE1 投与前、投与１週、２週後に血中 HGF 濃度、Laser Doppler 血流計による末梢血流の測定を行った。投与２週後、末梢血流は PGE1 投与によって有意に改善した。血中 HGF 濃度はコントロール群と Fontaine Ⅰ、Ⅱ度群では差が見られなかったが、Fontaine Ⅲ、Ⅳ群は HGF 濃度が有意に高値であった。PGE1 投与２週間後に血中 HGF 濃度の上昇がみられた。

一方、下肢血管バイパス術時に採取され動脈硬化を有する血管標本を用いて組織 HGF 濃度を検討した。コントロールとして腹部大動脈瘤手術時に摘出された正常腸骨動脈標本を用いた。動脈硬化病変では組織 HGF 濃度が有意に低下していた。

培養ヒト血管平滑筋細胞に cAMP 誘導物質を添加したところ、cAMP の産生を伴って上清中の HGF 濃度が時間依存的に上昇した。またこの効果は cAMP 阻害薬である Rp-cAMP の追加によって抑制された。培養ヒト大動脈内皮細

胞に PGE1 ならびに PDE3 阻害薬シロスタゾール（ともに cAMP 誘導物質である）を添加すると上清中の HGF 濃度が上昇し、内皮細胞数の増加が認められた。

〔総　　括〕

プロスタグランジン（PG）製剤は cAMP を介した抗血小板作用及び血管平滑筋弛緩反応を有し、閉塞性動脈硬化症などの血管疾患で頻用されている薬剤である。本研究においても閉塞性動脈硬化症患者に対する PG 製剤の点滴投与が末梢血流量の増加を導くことを Laser Doppler 検査により検出している。さらに今回、従来知られている PG 製剤の血小板凝集抑制作用及び血管平滑筋弛緩反応に伴う血流増加作用に加え、PG 製剤の新たな作用機序として血管内皮細胞機能の保護効果について HGF の関与を中心に詳細に検討した。

HGF は強力な血管内皮細胞増殖作用を有するが、同時に低酸素状態や酸化ストレスにおける内皮細胞傷害を有意に抑制する。さらに血管平滑筋細胞・血管内皮細胞は受容体 c-met を有することから血管における局所 HGF システムが動脈硬化病変において重要な役割を果たしている可能性がこれまでに報告されている。HGF の発現はそのプロモーター部位に cAMP responsible element, TGF-β inhibitory element を有することから、虚血状態や高血糖状態における cAMP の減少や TGF-β の発現亢進は、局所 HGF の産生を抑制し動脈硬化をさらに進展させている可能性が考えられる。本研究で示した動脈硬化部位における局所 HGF の発現低下はこのことを支持するものであり、また閉塞性動脈硬化症を有する患者において血中 HGF 濃度が疾患の重篤度を反映して上昇していることは、主たる産生臓器である肺・肝・腎からの局所への供給増加という代償作用と考えられる。興味深いことに PG 製剤の投与は血中 HGF 濃度を上昇させている。本薬剤による cAMP 増強を介する経路と考えられ、このことは同様の cAMP 誘導体である forskolin・8-bromo-cAMP で培養血管平滑筋細胞への PG 添加により HGF 発現が上昇することから支持される。さらに PG 製剤・PDE3 阻害薬添加による培養血管内皮細胞の増殖作用は、生体内における局所での HGF 産生増強を介して抗動脈硬化作用を示すことを表している。以上を総合して、PG 製剤の HGF を介した内皮細胞保護作用という新たな治療的側面が示唆された。

論文審査の結果の要旨

血管内皮細胞の機能障害は動脈硬化の進展に大きく関与しており、内皮細胞の保護・再生は治療上重要である。本研究は、プロスタグランジン E1（PGE1）の新たな作用機序として血管内皮細胞の保護効果について肝細胞増殖因子（HGF）の関与を中心に検討したものである。HGF は血管内皮細胞増殖因子である一方、低酸素状態や酸化ストレスにおける内皮細胞傷害を抑制する作用を持つ。本研究では動脈硬化部位において組織 HGF が低下する一方、閉塞性動脈硬化症患者（ASO）の重篤度に応じて血中 HGF 濃度が上昇することを示し、組織での HGF 低下を血中 HGF の上昇で代償している可能性を示した。ASO 患者への PGE1 の投与による血中 HGF 濃度の上昇を示したが、HGF はそのプロモーター部位に cAMP responsive element を有することが知られていることと合わせて、PGE1 の cAMP 増強を介する経路が関与する可能性を指摘している。またその裏付けとして培養血管平滑筋細胞への cAMP 誘導体添加で HGF 発現が上昇することを挙げている。さらに PGE1 および PDE3 阻害薬による培養血管内皮細胞の増殖作用を示して、局所での HGF 産生増強を介した内皮細胞保護作用を示唆した。以上から、本研究では PGE1 が HGF を介した内皮細胞保護作用をもつ可能性があるものと結論している。本研究は PGE1 の新たな治療的側面に関する知見を提示するものであり、学位の授与に値すると考える。