

Title	Endogenously released adenosine causes pulmonary vasodilation during the acute phase of pulmonary embolization in dogs
Author(s)	高濱, 寛子
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/76467">http://hdl.handle.net/11094/76467</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

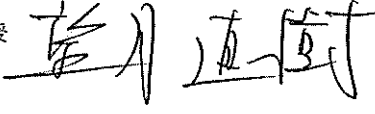
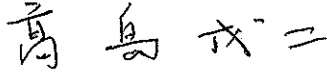
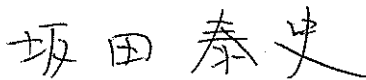
<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	高 濱 寛 子
論文題名 Title	Endogenously released adenosine causes pulmonary vasodilation during the acute phase of pulmonary embolization in dogs (イヌ肺塞栓実験において急性期に内因性アデノシンが増加し肺血管拡張効果を惹起する)
論文内容の要旨	
<p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>ATP代謝産物であるアデノシンは心臓をはじめ種々の臓器において虚血や炎症等のストレス条件下で産生が増大し、増加した細胞外アデノシンが受容体を介して臓器保護的な生理的応答を担うことが報告されている。しかし、肺循環においては、外因的なアデノシン投与が強力な肺血管拡張を惹起する薬理的作用はよく知られているものの、内因性アデノシンが肺循環動態に及ぼす影響についてはこれまでほとんど示されていない。高流量・低圧系である右心-肺循環にとって、急性肺塞栓時にみられるような急激な肺動脈圧・血管抵抗上昇は過剰なストレスとなり、時には致命的である。そこで本研究では、こうした急激な右心-肺循環の血行動態変化に呼応して内因性アデノシンが増加するのか否か、またその内因性アデノシンが肺血管拡張を惹起するのか否かを検証した。</p>	
<p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>麻酔閉胸下のイヌに微小ビーズを経静脈的に一定量単回投与する肺塞栓による急性肺動脈圧・血管抵抗上昇モデルを作成し、塞栓10分後までの急性の血行動態変化に注目した。まず、塞栓前、塞栓1分後、10分後の血中アデノシンレベルを評価した。血中アデノシンレベルはLC-MS/MSにて測定した血漿アデノシン濃度と血流量を乗じた値で定義し、サンプリング部位は肺血管床の近位側として肺動脈主幹部、遠位側として上行大動脈、そして気管支静脈系が選流する上大静脈とした。塞栓後急速に肺動脈圧・血管抵抗は上昇し平均52秒でピークとなり(塞栓直後上昇相)、続いて低下傾向を辿り(順応相)、塞栓10分後には平衡状態となった。体血圧、心拍数、中心静脈圧に大きな変化は生じなかった。血中アデノシンレベルは肺動脈圧・血管抵抗の直後上昇相ピークとほぼ重なる塞栓1分後に肺動脈主幹部にて増加を認めたが、上大静脈、上行大動脈における変化は有意ではなかった。この結果は、上大静脈-肺動脈主幹部間では心筋を灌流後の血液が冠静脈洞で合流することを考慮すると、急激な圧負荷に伴う右室心筋におけるATP消費増加に由来する細胞外アデノシン増加を反映した可能性がある。次に、内因性アデノシンの循環動態への影響を検討するために非選択的アデノシン受容体拮抗薬8-(p-sulfophenyl)theophylline (8SPT)を塞栓前に投与した群と非投与群を比較した。肺動脈圧・血管抵抗の塞栓直後上昇相と順応相からなる経過パターンは両群で相似していた。8SPT投与群で順応相が消失しなかったことは圧・血管抵抗降下がアデノシンによってのみ制御されるものではないことを示唆し、血流増加時に受動的に起こるとされる毛細血管開口などの代償機構が非塞栓閉塞血管床の血流増加に対して作動していることが想定された。一方、8SPT投与群では塞栓直後上昇相における肺動脈圧・血管抵抗ピークはともに非投与群より有意に高く、その後順応相を経た塞栓10分後の平衡状態においても血管抵抗は非投与群より高い状態であった。アデノシンが塞栓直後上昇相の段階から肺血管拡張を惹起し、肺動脈圧・血管抵抗上昇の軽減に寄与していることが示された。</p>	
<p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>本研究は、内因性アデノシンの肺循環におけるストレス時増加応答と肺血管拡張作用を、肺塞栓による急性肺動脈圧・血管抵抗上昇モデルを用いて示した。内因性アデノシンは、急性の肺動脈圧・血管抵抗上昇が生じた直後から迅速に増加応答し肺血管拡張効果を呈することで、圧・肺血管抵抗の上昇を軽減し右室-肺循環保護的に作用することが示された。急速に増加した肺動脈主幹部における血中アデノシンの由来については、圧負荷を受けた右室心筋である可能性を含め検討を要すると考える。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 高濱 寛子	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学招へい教授 
	副 査 大阪大学教授 
	副 査 大阪大学教授 
<b>論文審査の結果の要旨</b>	
<p>本研究は肺循環における内因性アデノシンの生理的役割を解明するための基礎研究である。アデノシン三リン酸(ATP)の代謝産物であるアデノシンは、種々の臓器において虚血や炎症などのストレス条件下で産生が増大し、臓器保護的な生理的応答を担うことが報告されている。肺循環においては、外因的なアデノシン投与が強力な肺血管拡張を惹起することは知られているものの、内因性アデノシンが肺循環動態に及ぼす影響についてはこれまで示されていなかった。本研究は肺循環における内因性アデノシンのストレス時増加応答と肺血管拡張作用を、肺塞栓による急性肺動脈圧・血管抵抗上昇モデルを用いて示した。内因性アデノシンは、急性の肺動脈圧・血管抵抗上昇が生じた直後から迅速に増加応答し肺血管拡張効果を呈することで、圧・肺血管抵抗の急上昇を軽減し右室-肺循環保護的に作用することが示された。本研究の成果は、アデノシンが圧負荷を受ける右室心筋と肺血管の連関に介入する可能性も提起し、今後の研究発展の礎として大変意義深いものである。よって学位の授与に値すると認める。</p>	