

氏名(本籍)	ほんま 本間	きとし 覚(東京都)
学位の種類	博士(医学)	
学位記番号	博甲第1027号	
学位授与年月日	平成4年3月25日	
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当	
審査研究科	医学研究科	
学位論文題目	血管作動性ペプチドの心筋微小循環の血流動態に及ぼす影響 (Dissertation形式)	
主査	筑波大学教授	医学博士 嶋本 喬
副査	筑波大学教授	医学博士 河野 邦雄
副査	筑波大学教授	医学博士 松下 松雄
副査	筑波大学助教授	医学博士 原 晃
副査	山之内製薬筑波研究所所長	医学博士 竹中 登一

論 文 の 要 旨

<目 的>

血液循環系の中で最も大きな血圧の降下を示す部位は、微小循環系にある内径が $200\mu\text{m}$ 以下の細動脈である。従って、血管作動性物質が冠循環に及ぼす薬理学的効果を論じる際には、心筋の微小循環系の反応についての理解が重要である。血管作動性物質の中で、内皮細胞由来のエンドセリン-1 (ET) と神経由来のカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) は、冠動脈に豊富に存在しているが、これらの物質の心筋の微小循環への影響については、これまでほとんど研究されていない。本研究の第一の目的はラットの心筋の微小循環を生体顕微鏡下に可視化する手法を確立して、これらの血管作動性物質が心筋の微小循環の血流動態に及ぼす影響を定量的に評価すること、第二の目的は、核磁気共鳴法を用いて、これらの血管作動性ペプチドが冠循環への作用を介して、心筋のエネルギー代謝動態に及ぼす変化を検討することである。

<方 法>

ラットのランゲルドルフ系灌流心標本作製し、蛍光色素 (FITC-dextran) を用いた血管造影法により、心筋の微小血管 (内径 $10-160\mu\text{m}$) における血行動態を生体蛍光顕微鏡下で観察する方法を開発した。

実験 I : 冠動脈内に ET を投与し、投与前後の心筋の微小血管の内径変化と冠灌流圧の変化を計測した。

実験Ⅱ：ETの冠動脈内投与により生じた血管収縮状態において、CGRPを灌流液中に投与して、微小循環の血行動態と冠灌流圧の変化を観察した。

実験Ⅲ：灌流心を核磁気共鳴装置のマグネット内に置き、³¹Pの核磁気共鳴スペクトルから、ATP及びクレアチニン磷酸及びこれらの分解物である無機磷酸を測定した。その際灌流液中にET、またはETとCGRPを投与して、上記指標の変化を計測し、ETが心筋のエネルギー代謝に及ぼす影響を検討した。

〈結果〉

実験Ⅰ：心筋の細動脈はETの投与より用量依存性に収縮し、同時に冠灌流圧も用量依存性に上昇した。とくに、内径が20 μ m以下の比較的細い細動脈は、内径40 μ m以上の細動脈より有意に強く収縮した。また、細動脈の収縮率は細動脈のそれより有意に大であった。血管収縮には一様でない部位があり、とくに血管分岐部の近傍では、局所的な血管攣縮が観察された。

実験Ⅱ：CGPPはETによって収縮した細動脈を再び拡張させ、上昇した冠灌流圧を用量依存性に低下させることが観察された。CGRPの作用はニトログリセリンと比較して約5,000倍強力であった。また、CGRPはETとほぼ同じモル濃度でETの血管収縮作用を抑制した。

実験Ⅲ：心筋中のクレアチニン磷酸及びATPはET投与後に減少し、無機磷酸は上昇した。また、これらのETによる変化はETとCGRPを同時に投与することによって抑制された。

〈考察〉

ETは冠微小循環系に作用し、とくに細い細動脈を強力に収縮させること、その結果、心筋の好気的代謝が障害され、心臓に強い虚血性変化が生じることが示唆された。ETによるこれらの作用はCGRPによって著明に抑制される。本研究の結果や心筋虚血時にCGRPの放出が亢進するという事実は、ETとCGRPが内因性の血管作動物質として、微小循環系の血流を調節することにより、心筋虚血に深く関与する可能性を示唆している。

審 査 の 要 旨

本研究はETの冠循環、とくに臨床的には把握しにくい微小循環に及ぼす影響を、微小血管の内径変化と冠灌流圧との関連、心筋のエネルギー代謝動態への影響等の諸点から多面的に把握しようとしたものである。ET及びCGRPの冠微小循環系に及ぼす作用の基礎的検討として、また、臨床的には狭心症等の心筋虚血の発症機序を考察する上で意義深いものがある。

また、生体蛍光顕微鏡下に心筋の微小血管を蛍光色素を用い、血管造影法によって可視化して、血管径の変化を定量する方法を開発し、さらに核磁気共鳴法の導入等の新しい方法を開発したことの意義は大きい。今後、ETによる局所的に顕著な血管攣縮の部位やその形態学的変化の検討、また、心筋虚血時の超微形態学的変化についても、一層の研究が望まれる。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。