

氏名(本籍)	かめ 亀	やま 山	まさ 昌	あき 明	(高知県)
学位の種類	博士(医学)				
学位記番号	博甲第1021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	肺循環におけるエンドセリンの意義に関する生理学的研究 主としてビーグル犬を用いた検討(Dissertation形式)				
主査	筑波大学教授	医学博士	杉	下	靖郎
副査	筑波大学教授	工学博士	大	島	宣雄
副査	筑波大学教授	医学博士	大	野	忠雄
副査	筑波大学教授	医学博士	内	藤	裕史
副査	筑波大学助教授	獣医学博士	八	神	健一

## 論文の要旨

### 〈目的〉

エンドセリン(ET)はブタ大動脈内皮細胞培養上清中に見出された21個のアミノ酸よりなるペプチドで、ET-1、-2、-3の3種とそれぞれに前駆体であるビッグエンドセリンが存在する。ET-1は生体内に広く分布し、その血管収縮活性はこれまでに知られている生体内生理活性物質中、最強のもの1つとされ、血管内皮細胞で産生されるため、血管系の調節因子として重要な役割を担っていると考えられる。ET-1と肺循環系の関係を検討するために以下の実験を行なった。

### 〈対象と方法〉

1) モルモット摘出肺動脈標本にET-1を作用させた際の張力変化を記録することによりET-1の用量反応曲線を作製し、ロイコトリエンD<sub>4</sub>(LTD<sub>4</sub>)と比較した。また、ET-1の肺血管収縮機序におけるカルシウムイオンの役割についても検討を加えた。

2) 麻酔下ビーグル成犬に人工換気下にSwan-Ganzカテーテル、テフロンカテーテルをそれぞれ肺動脈本幹、大腿動脈に留置して肺動脈血、動脈血を採取し、血中ET-1濃度を測定した。さらに、平均肺動脈圧、肺動脈楔入圧、心拍出量を測定し、肺血管抵抗を算出してこれら肺循環系パラメータと血中ET-1濃度との関係を検討した。

3) 肺循環系の病的状態として低酸素性肺血管収縮(HPV)を取り上げ、この病態とET-1の関係を検討した。2)と同様の実験系を用いて酸素濃度10%の低酸素気暴露により生じる血中ET-1濃度と肺循環系パラメータの変化を観察した。

### 〈結果と考察〉

1) 用量反応曲線から求めたEC50は $1.1 \times 10^{-9} \text{M}$ で、ET-1はこれまで最も強力とされていたLTD<sub>4</sub>よりも強力にモルモット肺動脈を収縮させた。また、ブタ冠動脈などでET-1の収縮を強力に抑制するL型ジヒドロピリジン系カルシウムイオンチャンネル拮抗剤はET-1の肺動脈収縮に影響を与えず、肺動脈における収縮機序は大循環系の血管と異なる可能性が示唆された。

2) 肺動脈血中ET-1濃度は1.2~3.9pg/ml、動脈血中ET-1濃度は0.6~1.8pg/mlで、肺動脈血中濃度には個体差が見られたが、動脈血中濃度は比較的狭い範囲に収束する傾向にあり、両者の差を肺動脈血中濃度で除して肺循環における血中ET-1の消失率を求めると、消失率と肺動脈血中濃度は正の相関を示し、肺血管床でET-1血中濃度が調節される可能性が示唆された。肺動脈血中濃度は肺動脈楔入圧と、動脈血中濃度は平均肺動脈圧とそれぞれ正の相関を示し、ET-1血中濃度が循環系の状態を示す可能性が示唆された。

3) 肺動脈血中、動脈血中ET-1濃度は低酸素気暴露により変化しなかった。動脈血中濃度と肺動脈血中濃度の差に心拍出量を乗じて、肺循環における単位時間当たりのET-1生成量を求めると、生成量は低酸素気暴露により有意に低下した。ET-1には血管拡張性因子の放出作用があり、ET-1は収縮活性と拡張因子との平衡により血管平滑筋張力を調整していると考えられるが、ET-1が拡張性因子を介してHPVの発現機序に関与する可能性が示唆された。

### 〈結 論〉

1) ET-1は強力な肺動脈収縮活性を有するが、その収縮機序は大循環系の血管とは異なる可能性がある。

2) 肺血管床がET-1の血中濃度を調節している可能性がある。

3) ET-1は拡張性因子を介してHPVの発現機序に関与する可能性がある。

## 審 査 の 要 旨

エンドセリンは新しく発見された非常に強力な血管平滑筋収縮物質であり、血管内皮細胞で産生され、生体各血管系の調節因子として働いていると考えられる。本研究は、エンドセリンと肺循環系の関係を検討することを目的とした。実験動物において、血中エンドセリン濃度およびエンドセリン投与時の反応性の両面より検討した。本研究からは、エンドセリンが低酸素時の肺血管収縮の直接の化学伝達物質である可能性を示唆する結果は得られなかったが、エンドセリンが肺血管床に対して重要な役割を担っている可能性は示唆され、今後のこの方面での研究の発展に寄与し得るものであろう。

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。