

氏名(本籍) 葉袋一夫(静岡県)  
学位の種類 博士(医学)  
学位授与の要件 博士第414号  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
学位授与年月日 平成14年3月25日  
学位論文題目 Bradykinin Stimulates the Release of Tissue Plasminogen Activator  
in Human Coronary Circulation: Effects of Angiotensin-Converting  
Enzyme Inhibitors

(ヒトの冠循環におけるブラジキニンの組織プラスミノゲンアクチベーター産生作用: ACE阻害薬の効果)

審査委員 主査 教授 岡村 富夫  
副査 教授 上島 弘嗣  
副査 教授 山路 昭

## 論文内容の要旨

### 【目的】

ブラジキニンは血管内皮細胞において一酸化窒素、プロスタサイクリン、内皮由来過分極因子を産生し血管を拡張させるだけでなく、組織plasminogen activator (t-PA) を産生し線溶系を活性化させる。しかしながら、ヒト冠動脈におけるブラジキニンのt-PA産生に関する作用は報告されていない。

一方、虚血性心疾患の患者において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)は冠血管内皮機能を改善させ、また、心事故を低下させると報告されている。しかしながら、ACEIが冠循環の線溶系に果たす役割は明らかでない。ブラジキニンがt-PAを産生する一方、アンジオテンシンIIがplasminogen activator inhibitor PAI-1を産生することから、ACEIによるキニン-カリクレイン系とレニン-アンジオテンシン系の調節は冠循環における線溶系の活性化に重要であると考えられる。今回、我々はヒトの冠動脈にブラジキニンを投与し、内皮依存性血管拡張能と線溶能を検討した。さらに、ACEIの効果についても検討した。

### 【方法】

方法は学内倫理委員会で承認されている。対象は胸痛あるいは心電図異常で心臓カテーテル検査予定の患者56例をACEI投与群(ACEI群)25例(enalapril 10mg/日、7日間)、ACEI非投与群(非ACEI群)31例に無作為に割り付けた。

定量的冠動脈造影とドプラーガイドワイヤー法により左冠動脈前下行枝の冠血流量(CBF)を算出した。BK(0.2、0.6、2.0 $\mu$ g/分)、アセチルコリン(30 $\mu$ g/分)を各2分間、パパベリン(12mg)を左冠動脈内に投与し、その前後で大動脈(Ao)、冠静脈洞(CS)で採血し、t-PA抗原、plasminogen activator inhibitor PAI-1抗原をELISA法により測定した。冠動脈内でのt-PA産生は以下の式にて算出した。総t-PA産生量=(CSのtPA値-AoのtPA値) $\times$ CBF $\times$ (1-ヘマトクリット)

### 【結果】

CBFはブラジキニンによりACEI群、非ACEI群とも用量依存性に増加したが、両群で有意差はなかった。ブラジキニン投与前のt-PA抗原値はAo、CSともに、ACEI群と非ACEI群で差はなかった。両群とも、Aoのt-PA値はブラジキニン投与により変化しなかったが、CSのt-PA値は非ACEI群ではブラジキニンの投与により用量に依存して増加し、ACEI群では0.2 $\mu$ g/分のブラジキニンの投与から著明に増加した。ブラジキニン投与による総t-PA産生量は両群で増加したが、その増加の程度は非ACEI群に比べてACEI群で有意に大であった(p=0.0002)。

両群においてアセチルコリンまたはパパベリン投与によるt-PA値はAo、CSとも変化を認めなかつ

た。同様に総t-PA産生量も両群ともアセチルコリンおよびパパペリンで変化を認めなかった。ブラジキニン投与前のPAI-1抗原値はAo、CSともに、ACEI群と非ACEI群で差はなかった。ブラジキニンの投与により、両群ともPAI-1値はAoに比してCSにおいて減少する傾向にあったが、有意差はなかった。両群においてアセチルコリンまたはパパペリン投与によるPAI-1値はAo、CSとも変化を認めなかった。

#### 【考 察】

虚血性心疾患においてACEの阻害が心事故を低下させることが報告されて以来、ブラジキニンの役割の解明は重要な課題である。本研究においてヒトの冠循環でブラジキニンがt-PAの産生を刺激していることが明らかになった。さらに、ACEIによりブラジキニンのt-PA産生作用は増強された。ACEIが冠血管内皮機能を改善することは報告されているが、本研究によりブラジキニンは冠循環において内皮依存性血管拡張能だけでなく線溶能をも改善させるということが判明した。

従って、ACEIによる心血管事故の減少の機序の一つに冠循環における線溶能改善作用が重要である可能性が示唆された。本研究ではアセチルコリンによるムスカリン受容体を介するt-PA産生作用は認めなかった。また、In vitroの実験では、ずり応力によりt-PAの産生が刺激されると報告されている。しかしながら、本研究では内皮非依存性血管拡張物質であるパパペリン12mgの投与にてブラジキニンの2.0 $\mu$ g/分と同程度の冠血流増加を生じたにもかかわらず、t-PA産生作用は認められなかった。従って、ブラジキニンによるt-PA産生は冠血流量増加によるものではなく、ブラジキニン受容体に対する特異的な作用による可能性が示された。PAI-1に関しては、両群でCSでのPAI-1値がブラジキニンの投与により減少する傾向にあり、さらにブラジキニンのPAI-1に与える影響を検討する必要がある。

#### 【結 論】

ヒトの冠循環においてブラジキニンはPAI-1を変化させることなく、冠血流量とtPAを有意に増加させ、さらに、ACEIによりブラジキニンのt-PA産生作用は増強された。

### 論文審査の結果の要旨

線溶系の調節にレニン-アンジオテンシン系やカリクレイン-キニン系は重要な役割を果たしている。本研究は、ヒト冠循環におけるブラジキニン(BK)の線溶系に及ぼす作用とその機序、さらにアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)前投与の効果について検討したものである。

BKの投与によりtissue plasminogen activator (tPA)の産生が増加し、その程度はACEI投与群において有意に大であった。アセチルコリンおよびパパペリンは、BKと同程度に冠血流量を増加するにもかかわらずtPA産生には影響がなかった。plasminogen activator inhibitor-1遊離量はBKを投与しても変化しなかった。

以上の結果より、ヒトの冠循環においてBKは受容体特異的にtPA産生を増加し、その作用はACEIにより増強されることが明らかになった。本研究の成果は、ヒトの冠循環における線溶系調節機構の解明に寄与すると考えられることから、博士(医学)の学位授与に値するものと認められる。