

氏名・(本籍)	佐井義和(京都府)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博士(論)第169号		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
学位授与年月日	平成7年9月29日		
学位論文題目	Comparison of responses of canine pulmonary artery and vein to angiotensin II, bradykinin and vasopressin (イヌの肺動・静脈におけるアンジオテンシンII、ブラジキニンおよびバソプレッシン作用の比較)		
	審査委員	主査 教授	木之下 正彦
		副査 教授	戸田 昇
		副査 教授	野坂 修一

## 論文内容の要旨

### 〔目的〕

アンジオテンシンII、ブラジキニンおよびバソプレッシンは強力な内因性の血管作動物質であり、循環の調節に重要な役割をはたしている。しかしながら、それらの作用は動物種、臓器・組織により異なることが報告されており、肺循環作用についても一定しない。また肺静脈に対する作用はほとんど報告されていない。一方、臨床において種々のストレス、ショック、体外循環、持続陽圧呼吸などでこれらのペプチドの血中濃度が増加することが報告されており、肺循環がこれら化学物質の強い影響を受けている可能性がある。本研究では、イヌの肺動・静脈を用い、上記ペプチドの作用およびその機序を比較検討した。

### 〔方法〕

雑種成犬を麻酔下に脱血死させ、肺血管を摘出しラセン状条片を作成した。37±0.3℃に保ち、95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>を通気したRinger-Lock液を満たしたマグヌス槽内に懸垂し、薬物による等尺性張力の変化を記録した。収縮反応を見るには静止状態で、弛緩反応の時はPGF<sub>2</sub>αで収縮させたのち、薬物を投与した。

### 〔結果〕

(1)アンジオテンシンII(AII)の作用 AII(10<sup>9</sup>~10<sup>-7</sup>M)は肺動脈を濃度依存的に収縮し、肺静脈を逆に濃度依存的弛緩した。いずれの反応も内皮除去による影響を受けなかった。cyclooxygenase阻害薬であるインドメタシンおよびPGI<sub>2</sub>合成酵素阻害薬であるtranylcypromine処置により動脈の収縮は増強し、静脈の弛緩は消失あるいは強く抑制された。また、アンジオテンシンAT<sub>1</sub>レセプター阻害薬であるロサルタン処置により収縮・弛緩反応はいずれも消失した。

(2)ブラジキニン(BK)の作用 BK(10<sup>9</sup>~10<sup>-7</sup>M)は肺動・静脈を濃度依存的に弛緩し、動脈の反応は内皮除去、N<sup>o</sup>-ニトロ-L-アルギニン(L-NA;一酸化窒素[NO]合成酵素阻害薬)処置あるいはインドメタシン処置により部分的に抑制され、両薬物の同時処置により消失した。静脈の弛緩は内皮非依存性であり、L-NA処置により影響を受けず、インドメタシン投与によりほぼ完全に抑制された。

(3)バソプレッシン(AVP)の作用 AVP(10<sup>9</sup>~10<sup>-7</sup>M)は肺動・静脈をともに濃度依存的に弛緩したが、動脈の弛緩反応は静脈に比較して弱かった。動脈の反応は内皮依存的であり、L-NA処置により消失した。静脈の弛緩も内皮に依存し、L-NAまたはインドメタシン処置により部分的に抑制され、両者の処置により消失した。

## [考 察]

A IIは一般に強い血管収縮作用を有するとされるが、犬の肺動脈では収縮、肺静脈では弛緩作用を示した。いずれも内皮除去の影響を受けなかったが、cyclooxygenase 阻害薬や PGI<sub>2</sub> 合成酵素阻害薬により動脈の収縮は増強され、静脈の弛緩は消失することより、A IIは血管平滑筋から血管拡張性のプロスタグランディン（おそらくは PGI<sub>2</sub>）を遊離すると考えられる。動脈ではA IIの収縮作用が強力であるため収縮が観察されるが、その程度は PGI<sub>2</sub> の弛緩作用によってかなり減弱されるようである。他方静脈では収縮作用があっても極めて弱いために PGI<sub>2</sub> を介する弛緩作用が観察される。またA IIの収縮作用および PGI<sub>2</sub> 遊離作用のいずれもアンジオテンシン AT<sub>1</sub> レセプターを介することが、同レセプターの選択的遮断薬を用いて証明された。BKは一般に強い血管拡張作用を有するとされるが、犬の摘出肺動・静脈においても強い弛緩をひき起こした。動脈では、この作用は内皮に部分的に依存し、L-NA とインドメタシンにより部分的に抑制され、両者の同時処置により消失するので、内皮由来弛緩因子（EDRF/NO）と平滑筋からの PGI<sub>2</sub> 遊離を介してひき起こされるようである。静脈の弛緩は内皮除去の影響を受けず、インドメタシン処置により消失することより、平滑筋由来の PGI<sub>2</sub> のみを介するとおもわれる。AVPは抗利尿作用を示し、血管を強く収縮するとされているが、本実験では肺動・静脈をとともに弛緩した。この作用は内皮を除くと消失した。動脈では L-NA 単独で弛緩反応は消失し、静脈では L-NA とインドメタシン同時処置により強く抑制されるので、動脈では血管内皮由来のNOにより弛緩し、静脈では内皮由来のNOと PGI<sub>2</sub> により弛緩すると思われる。

## [結 論]

(1)A IIは肺動・静脈平滑筋に直接作用して収縮し、平滑筋より PGI<sub>2</sub> を遊離して弛緩する。IIの動脈収縮作用は前者が優位のため、静脈弛緩作用は主として後者の働きによると結論される。(2)BKによる弛緩は、動脈では内皮由来のNOと平滑筋由来の PGI<sub>2</sub> を介し、静脈では PGI<sub>2</sub> のみを介してひき起こされるようである。(3)AVPによる弛緩は、肺動脈では内皮由来のNO単独、静脈では内皮由来のNOと PGI<sub>2</sub> によるものと思われる。

## 論文審査の結果の要旨

強力な内因性血管作動物質であるアンジオテンシンII、ブラジキニンおよびバソプレッシンは、ストレス、出血、ショック、体外循環、持続陽圧換気などの際血中に遊離されて、肺循環に影響を及ぼすとされている。本研究では、肺循環の生理的調節および病態へのペプチドのかかわりをより明確にするために、これらのペプチドの肺動・静脈作用機序を薬理的に解析した。実験には、摘出イヌ肺動・静脈条片を使用した。栄養液中に懸垂した内皮正常および除去標本の等尺性張力変化を記録した。

得られた結果は以下のとおりである。

①アンジオテンシンII（A II）は肺動脈を収縮したが、肺静脈を逆に弛緩した。いずれも内皮除去による影響を受けなかった。インドメタシン、アスピリンないしトラニールサイプロミン処置により動脈の収縮は増強し、静脈の弛緩は消失した。A IIは血管平滑筋から血管拡張作用を有するプロスタサイクリン（PGI<sub>2</sub>）を遊離することが示唆される。また、アンジオテンシン AT<sub>1</sub> レセプター阻害薬ロサルタン処置により収縮および弛緩作用が消失したことより、A IIの収縮作用および PGI<sub>2</sub> 遊離作用はいずれも AT<sub>1</sub> レセプターを介すると考えられる。以上より、肺動脈のA IIによる強い収縮は PGI<sub>2</sub> によって減弱される一方、肺静脈ではA IIの収縮作用は著しく弱く PGI<sub>2</sub> を介する弛緩作用のみが顕著に現れると結論される。

②ブラジキニンは肺動・静脈をともに濃度依存的に弛緩した。動脈の反応は内皮除去、NO合成阻害薬 N<sup>o</sup>-ニトロ-L-アルギニン (L-NA) ないしインドメタシンにより部分的に抑制され、両薬物処置により消失した。静脈の弛緩反応は内皮除去および、L-NA 処置の影響を受けず、インドメタシン処置のみにより消失した。したがって、動脈の弛緩は、内皮由来弛緩因子 (EDRF/NO) と平滑筋からの PGI<sub>2</sub> 遊離を介し、静脈の弛緩は平滑筋由来の PGI<sub>2</sub> のみを介してひき起こされると結論される。

③バソプレッシンもまた肺動・静脈を弛緩した。動脈の反応は内皮が正常に保たれている場合のみ観察され、L-NA 処置により消失した。静脈の弛緩反応も内皮に依存した。この反応は、L-NA またはインドメタシン処置により部分的に抑制され、両者の処置により消失した。バソプレッシンは、動脈を内皮由来のNOを介して、静脈を内皮由来のNOと PGI<sub>2</sub> を介して弛緩するようである。

これらペプチドの肺静脈に対する作用の検討は少なく、また、同一動物の肺動・静脈で作用を比較したものはこれまで報告されていない。したがって、本研究は肺血管系へのペプチドの作用とその機序に関して新しい視点からの情報を提供し、肺循環の生理と病態の一層の理解と治療の発展に寄与するもの大であると考えられる。よって、博士 (医学) に値するものと判断された。