

氏名・(本籍) 白石 昭一郎(鹿児島県)
学位の種類 博士(医学)
学位記番号 博士 第134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5年3月23日
学位論文題目 Comparison of endothelium-dependent responses of canine internal thoracic and coronary arteries
(イヌ内胸動脈および冠動脈の内皮依存性反応の比較)

審査委員 主査 教授 木之下 正彦
副査 教授 戸田 昇
副査 教授 森 渥視

論文内容要旨

[目的]

心臓外科領域では、冠動脈血行再建術において、従来から用いられてきた大伏在静脈の静脈グラフトに加えて内胸動脈や胃大網動脈の動脈グラフトが用いられ、動脈グラフトを使用した血行再建術の遠隔期成績の優位性が報告されている。血管作動物質に対する血管平滑筋の反応性の多くは内皮から遊離される物質の影響をうけている。内皮由来弛緩因子は一酸化窒素(NO)またはその類似化合物とされているが、動脈グラフトの優位性に内皮由来のNOの関与を示唆する報告が近年みられるようになってきた。しかし、内胸動脈の内皮依存性弛緩反応を系統的に検討し冠動脈のそれと比較した報告はこれまでみられない。そこで今回の研究では、摘出イヌ内胸動脈標本を用いて、アセチルコリン(ACh)、アデノシン3リン酸(ATP)サブスタンスPおよびカルシウムイオノフォア(A23187)作用の内皮依存性を冠動脈のそれと比較した。

[方法]

体重6~15kgの雑種成犬を静脈麻酔下で脱血死させ、胸骨および心臓を摘出し、内胸動脈ならびに冠動脈のラセン状条片標本(内皮正常及び除去)を作成した。内皮除去標本は綿花で内膜面を軽く擦過することにより作成した。標本は37℃、好氣的条件下のRinger-Locke液中に懸垂し、薬物添加による標本の等尺性張力変化を記録した。薬物の前処置は被検薬物の用量反応曲線が安定した後に行った。弛緩を観察する実験では、セロトニンで血管を軽度収縮させた。

[結果]

AChは内胸動脈を用量依存性に弛緩した。AChによる弛緩反応は内皮除去により消失し、可溶性グアニレートシクラーゼ阻害薬であるメチレンブルーやNO合成酵素阻害薬N^G-ニトロ-L-アルギニン(L-NA)処置によって消失した。シクロオキシゲナーゼ阻害薬であるインドメタシン処置は、AChによる弛緩反応に影響を与えなかった。AChによる冠動脈の内皮依存性の弛緩反応は、内胸動脈のそれに比べて弱かった。一方、外部から投与したNOによる内皮非依存性の弛緩は、AChの結果とは逆に内胸動脈の方が冠動脈におけるよりも小であった。

ATPは内胸動脈及び冠動脈を用量依存性に弛緩した。内胸動脈の弛緩反応はインドメタシン処置で影響をうけなかったが、内皮除去またはL-NA処置によりほぼ消失した。一方、ATPによる冠動

脈の弛緩反応は、内皮除去またはL-NA処置により部分的に抑制されたが、消失することはなかった。

サブスタンスPは内胸動脈及び冠動脈を内皮依存性に弛緩した。これらの弛緩反応はL-NA処置により強く抑制されたが、インドメタシン処置の影響をうけなかった。A23187も内胸動脈及び冠動脈を内皮依存性に弛緩した。

[考 察]

イヌ内胸動脈において、AChによりひきおこされる弛緩反応が、インドメタシンの影響をうけず内皮除去やL-NA処置により消失したことから、AChは冠動脈と同様に、内皮由来のNOを介して弛緩をひきおこすことを示す。一方、冠動脈においては、ATPによってひきおこされる弛緩は内皮除去やL-NA処置によって抑制されたが、消失しなかったことから、この弛緩反応には内皮由来のNOを介する機序と直接平滑筋に作用する機序の療法が関与することが示唆される。

サブスタンスPも内胸動脈および冠動脈を弛緩した。その反応は内皮除去およびL-NA処置により強く抑制されたが、インドメタシン処置によって影響をうけなかった。サブスタンスPによる内胸動脈と冠動脈の弛緩反応も内皮由来のNOによることが結論される。

[結 論]

イヌの内胸動脈と冠動脈におけるAChおよびサブスタンスPの弛緩作用は、プロスタグランディンに依らず、内皮由来のNOを介してひきおこされる。ATPによる弛緩反応は、内胸動脈では内皮由来のNOのみを介するが、冠動脈では内皮由来のNOを介する間接作用に加えて、直接平滑筋に作用する機序が関与するようである。

学位論文審査の結果の要旨

本論文は、冠動脈の血行再建に用いられる内胸動脈の内皮依存性弛緩反応を、摘出イヌ内胸動脈標本を用いて系統的に検討し、冠動脈のそれと比較したものである。

アセチルコリン (ACh) は内胸動脈を用量依存性に弛緩した。AChによる弛緩反応は内皮除去により消失し、可溶性グアニレートシクラーゼ阻害薬であるメチレンブルーや一酸化窒素 (NO) 合成酵素阻害薬N^o-ニトロ-L-アルギニン (L-NA) 処置によって消失した。シクロオキシゲナーゼ阻害薬であるインドメタシン処置は、AChによる弛緩反応に影響を及ぼさなかった。AChによる冠動脈の内皮依存性の弛緩反応は、内胸動脈のそれに比べて弱かった。一方、外部から投与したNOによる内皮非依存性の弛緩は、AChの結果とは逆に内胸動脈の方が冠動脈におけるよりも小であった。ATPは内胸動脈の弛緩反応は、インドメタシン処置で影響をうけなかったが、内皮除去またはL-NA処置により消失した。一方、ATPによる冠動脈の弛緩反応はL-NA処置により部分的に抑制されたが、消失することはなかった。サブスタンスPは内胸動脈および冠動脈を内皮依存性に弛緩した。これらの弛緩反応はL-NA処置により強く抑制されたが、インドメタシン処置の影響をうけなかった。

以上のことから、AChは内胸動脈において冠動脈の場合と同様に、内皮由来のNOを介して弛緩をひきおこすことが示唆される。AChによるNOの合成・遊離は、内胸動脈の方が冠動脈より多いようである。ATPもAChと同様に内皮由来のNOを介して内胸動脈の弛緩をひきおこすが、冠動脈では、ATPの弛緩作用には内皮由来のNOを介する機序と直接平滑筋に作用する機序の両方が関与することが示唆された。サブスタンスPの弛緩作用は内胸動脈、冠動脈ともに内皮由来のNOを介すると結論される。

本研究は、内胸動脈と冠動脈における内皮依存性弛緩反応の類似性と相違点を明らかにし、冠動脈

血行再建術における内胸動脈の有用性と使用動脈の内皮保存の重要性を示した興味あるものであり、博士（医学）の学位を授与するに値すると評価された。