

氏 名	高 島 弘 行
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 (論) 第 3 5 5 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 2 0 年 3 月 2 5 日
学 位 論 文 題 目	Cigarette smoking impairs bradykinin-stimulated tissue plasminogen activator release in human coronary circulation. (喫煙はヒトの冠循環においてブラジキニンによる組織プラスミノゲンアクチベーターの産生を抑制する)
審 査 委 員	主 査 教 授 大 久 保 岩 男 副 査 教 授 上 島 弘 嗣 副 査 教 授 松 浦 博

論 文 内 容 要 旨

※整理番号	359	(ふりがな) 氏 名	たかしま ひろゆき 高 島 弘 行
学位論文題目	<p style="text-align: center;">Cigarette Smoking Impairs Bradykinin-induced Tissue Plasminogen Activator Release in Human Coronary Circulation</p> <p style="text-align: center;">(喫煙はヒトの冠循環においてブラジキニンによる組織プラスミノゲンアクチベーター産生を抑制する)</p>		
<p>【目的】</p> <p>血管内皮細胞は血管の緊張だけでなく、凝固・線溶系にも重要な役割を担っている。喫煙は血管内皮機能を低下させる。血管内皮機能障害が心血管事故の予測因子であることが近年明らかにされた。急性冠症候群の発症において冠血栓に関わる線溶能の低下は重要であるが、喫煙が冠循環における線溶系にいかに関与を及ぼすかについては明らかでない。</p> <p>一方、ブラジキニンは内皮依存性に一酸化窒素、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する物質である。われわれはヒトの冠循環において組織プラスミノゲンアクチベーター(tPA)を産生することを以前に報告した。</p> <p>そこで、胸痛または心電図異常の精査のために冠動脈造影検査を施行した患者にブラジキニンを冠動脈内に投与して冠循環における血管拡張能および tPA 産生能を評価し、喫煙の冠循環の線溶系に対する影響を検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>方法は学内倫理委員会において承認されている。対象は胸痛または心電図異常の精査目的で心臓カテーテル検査を施行し、冠動脈に有意狭窄を認めなかった 39 名の患者(喫煙者 20 名、非喫煙者 19 名)。喫煙者群は少なくとも毎日 10 本以上の喫煙習慣を有し、平均 23 ±12 本/日、平均 39±9 年の喫煙歴があり、検査前の 48 時間以上は喫煙を中止した。不安定狭心症、心筋梗塞、冠攣縮性狭心症、うっ血性心不全患者、過去に喫煙していた患者は除外し、血管緊張に影響する薬剤は検査 72 時間前に中止した。</p> <p>冠動脈造影検査終了後、左冠動脈前下行枝近位部にドプラーガイドワイヤーを留置し、定量的冠動脈造影とドプラーフロー法により冠動脈径と冠血流量を解析した。ブラジキニン(0.2, 0.6, 2.0 µg/min)を各 2 分間とパパベリン(12mg)を順次左冠動脈内に投与した。薬剤投与前後に冠静脈洞と大動脈基部より同時に採血を行い、冠循環における tPA 抗原の産生量を(冠静脈洞の tPA 抗原値- 大動脈基部の tPA 抗原値) × 冠血流量 × { (100- ヘマトクリット) /100} の式によって算出した。血漿中 tPA および plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 抗原値は ELISA 法により定量した。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

(続 紙)

【結果】

性、年齢、体格指数、平均血圧、心拍数、脂質値、血中神経体液性因子濃度（レニン値、アンジオテンシン変換酵素値、アルドステロン値）、高血圧や糖尿病の頻度、使用薬剤等の患者背景は喫煙者群と非喫煙者群の間で差を認めなかった。心臓カテーテル検査は午前の空腹時に施行された。末梢血の tPA および PAI-1 抗原値は喫煙者群と非喫煙者群の間で有意差を認めなかった。両群においてブラジキニン(0.2, 0.6, 2.0 $\mu\text{g}/\text{min}$)の冠動脈内投与により心拍数、平均血圧、大動脈基部における tPA 抗原値は変化せず、冠血管径、冠血流量、冠静脈洞における tPA 抗原値、冠循環における tPA 総産生量はいずれも用量依存的に増加した(各 $p < 0.05$)。ブラジキニン投与により大動脈基部と冠静脈洞における PAI-1 抗原値は変化を認めなかった。パパベリン投与により両群において冠血管径と冠血流量は同様に増加したが、大動脈基部と冠静脈洞における tPA および PAI-1 抗原値は両群ともに変化を認めなかった。ブラジキニン投与による冠血管拡張作用、冠血流量増加作用は、喫煙者群と非喫煙者群の間で差を認めなかった。ブラジキニン投与による冠静脈洞の tPA 濃度増加および冠循環における tPA 総産生量は非喫煙者群に較べて喫煙者群において有意に低下した(各 $p < 0.05$)。

【考察】

冠循環におけるブラジキニンの役割は心血管疾患においてアンジオテンシン変換酵素の阻害が心事故を低下させることから重要である。冠危険因子によって生ずる血管内皮機能不全は血管拡張不全と捉えることが一般的であるが、拡張不全だけでなく、線溶不全も重要な因子である。線溶系は tPA と PAI-1 のバランスによって制御される。われわれの研究によって、喫煙の冠循環に対する影響として、冠動脈硬化や冠拡張不全が認められなくても、ブラジキニンによる tPA 産生作用により評価した線溶不全が既に認められることが明らかとなった。即ち、喫煙により冠動脈の血栓性事故が生じる機序につながる重要な知見が得られた。

【結論】

喫煙習慣はヒトの冠循環においてブラジキニンによる tPA 産生作用を抑制し、線溶能を低下させる。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	350	氏名	高島 弘行
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>血管内皮細胞は凝固・線溶系に重要な役割を担っている。血管内皮機能障害は心血管事故の規定因子であり、急性冠症候群の発症には線溶能低下による冠血栓が深く関与している。</p> <p>喫煙は血管内皮機能を低下させるが、冠循環における線溶系に対する影響は未だ明らかにされていない。本研究はブラジキニンを用いて冠循環における内皮機能および線溶能を評価し、それらに対する喫煙習慣の影響を検討したものである。</p> <p>その結果、</p> <ol style="list-style-type: none">1) ブラジキニン投与による冠血管拡張および冠血流量増加作用は、喫煙者群と非喫煙者群の間で差を認めなかった。2) ブラジキニン投与による冠静脈洞の tPA 濃度増加および冠循環における tPA 総産生量は非喫煙者群に較べて喫煙者群において有意に低下した。 <p>従って喫煙習慣によって、冠動脈硬化や内皮依存性冠血管拡張不全に先んじて、冠循環の線溶能の低下が生じることが明らかとなった。</p> <p>本論文は喫煙により急性冠症候群が生じる機序につながる重要な知見を提供したと言える。よって博士(医学)の学位を授与するに値すると認められた。</p>			
(平成 20 年 2 月 6 日)			