



Constriction of a large coronary artery contributes to serotonin-induced myocardial ischemia in the dog with pliable coronary stenosis

市川, 靖典

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

1989-12-20

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙1359

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2001359>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍) 市川 靖典 (兵庫県)
 学位の種類 医学博士
 学位記番号 医博2第1118号
 学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当
 学位授与の日付 平成元年12月20日
 学位論文題目 Constriction of a Large Coronary Artery Contributes to Serotonin-Induced Myocardial Ischemia in the Dog With Pliable Coronary Stenosis
 (犬冠狭窄下におけるセロトニンによる心筋虚血発現の機序)

審査委員 主査 教授 福崎 恒
 教授 伊東 宏 教授 中村和夫

論文内容の要旨

セロトニンは、強力な血管作用を有する内因性生理活性アミンであり、生体内では血小板の凝集反応によって血中に放出され、不安定狭心症などの冠動脈疾患の成因に関与していると考えられている。実際、犬、家兔などの摘出血管を用いた *in vitro* の実験成績ではセロトニンは、強力な血管収縮作用を惹起し、また凝集血小板も同様に収縮反応を引き起こし、それは主にセロトニンによって媒介されている。*in vivo* の実験でセロトニンの冠循環に及ぼす効果についての研究は、わずかに冠動脈造影法や超音波クリスタルを使って行われているにすぎず、冠狭窄下での検討は全くなされていない。本研究では、私達が独自に考案したヒト狭心症に類似した可変性冠狭窄 (dynamic coronary stenosis) モデルを用いてセロトニン冠動脈内投与の冠血行動態への効果を調べ、非狭窄、及び従来からの固定性冠狭窄 (fixed coronary stenosis) モデルでの成績と比較検討した。さらにセロトニンによる血管反応のレセプター機序を明らかにするために種々のセロトニン拮抗薬を用いて検討した。

【方 法】

雑種成犬69頭を用い、麻酔下にレスピレーターに装着した。第5肋間で左開胸し、cradleを作製した。大腿動脈よりカテーテルを大動脈弓部まで挿入し、大動脈圧を測定した。大腿静脈より薬剤投与のためのカテーテルを挿入した。穿刺法にて左室圧、左室 dP/dt を測定した。一部の実験では、冠狭窄末梢側よりセロトニンを投与するため、狭窄部末梢の回旋枝第一分枝より微小カテーテルを本幹まで逆行性に挿入した。さらに末梢の分枝より、末梢冠灌流圧の測定を行った。ヘパリン静注後、体

外式電磁血流計を介在したバイパスチューブで左冠動脈回旋枝を左頸動脈より自己灌流した。セロトニンの冠動脈内投与は、通常、このバイパス回路途中より、つまり、狭窄部中枢側より行なった。

dynamic coronary stenosis は、回旋枝近位部に留置した微小バルーンを膨らませ血管内腔を部分閉塞することで作製した。この冠狭窄モデルは、狭窄部冠動脈の active vasomotion が保持されているという特徴を有する。fixed coronary stenosis は、回旋枝近位部を剥離し、冠動脈外周に装着した金属性ねじ式コンストリクターで作製した。この冠狭窄モデルは、狭窄部冠動脈の active vasomotion が極度に制限されているという特徴を有する。冠狭窄の程度はともに狭窄を介する圧較差が20～30 mmHg になるように設定した。狭窄抵抗は圧較差を冠血流量で除して算出し、圧較差は平均大動脈圧から平均末梢冠灌流圧を減じて求めた。実験中、心拍数、大動脈圧、左室圧、左室 dP/dt、末梢冠灌流圧を連続測定した。

プロトコール：①非狭窄、fixed coronary stenosis、dynamic coronary stenosis（各群8頭）で種々の濃度のセロトニン（0.001, 0.01, 0.1, 1.0 μg/kg/min）を40秒間冠動脈内へ持続投与した。dynamic coronary stenosis の一部の実験では、ニトログリセリン（10 μg/min）を冠動脈内へ追加投与した。②太い冠動脈と細い冠動脈に対するセロトニンの作用を分離するために、7頭の犬で非狭窄と dynamic coronary stenosis 下において狭窄部中枢側と末梢側からセロトニンを冠動脈内投与し、その効果の差異を比較した。③非狭窄と dynamic coronary stenosis 下で選択的 S_2 レセプター拮抗薬の ketanserin（0.2, 0.5 mg/kg, 6頭）または、非選択的セロトニン拮抗薬の methysergide（0.1, 0.3 mg/kg, 7頭）静注前後でセロトニンの冠動脈内投与を行い、その影響を検討した。④セロトニンの冠循環への効果が血小板凝集を介する可能性を除外するために、dynamic coronary stenosis 下でアスピリン（10 mg/kg, 8頭）静注前後でセロトニンの冠動脈内投与を行なった。⑤ketanserin（0.2 mg/kg, 6頭）、methysergide（0.1 mg/kg, 6頭）、アスピリン（10 mg/kg, 5頭）の血小板凝集抑制効果を調べるために静脈内にカテーテルを留置した覚醒犬から採血し、これらの薬剤投与前後でセロトニン、ADP、アラキドン酸等による血小板凝集能を検討した。

【結 果】

①非狭窄下でセロトニンは、冠血流量を濃度依存的に最大 $75 \pm 8.3\%$ まで増加させたが、全身の血行動態は変化しなかった。fixed および dynamic coronary stenosis を作ることにより、冠血流量は前値の15%減少したが、他の血行動態指標は変化しなかった。fixed coronary stenosis 下でセロトニンは最大濃度（1.0 μg/kg/min）のみが、狭窄抵抗および全身の血行動態を変化させることなく、冠血流量を $23 \pm 5.7\%$ 増加させ、末梢冠灌流圧を $14 \pm 3.1\%$ 減少させた。dynamic coronary stenosis 下ではセロトニン（0.01, 0.1, 1.0 μg/kg/min）は、冠血流量をそれぞれ 11 ± 4.0 , 39 ± 9.0 , $66 \pm 6.5\%$ 減少させ、末梢冠灌流圧もそれぞれ 10 ± 1.7 , 35 ± 5.7 , $60 \pm 6.5\%$ 低下させ、狭窄抵抗を増大させた。同時に左室拡張末期圧の上昇と左室 dP/dt の悪化がみられた。これらの反応はニトログリセリンの追加投与により回復した。②非狭窄下ではセロトニンの投与部位の違いにより冠血流量の増加に差異を認めなかったが、dynamic coronary stenosis 下ではセロトニンの末梢側投与は、中枢側投与

と異なり、冠血流量を減少させず、末梢冠灌流圧の低下と狭窄抵抗の増大はともに著明に抑制された。③非狭窄と dynamic coronary stenosis 下とともにセロトニンの血管反応は、methysergide 静注処置により著明に抑制されたが、ketanserin では有意に抑制されなかった。④dynamic coronary stenosis 下でのセロトニンの血管反応はアスピリン前処置で有意な変化を認めなかった。⑤ketanserin, methysergide ともにセロトニン、セロトニンと ADP による血小板凝集を有意に抑制した。アスピリンは ADP, アラキドン酸およびセロトニンとアラキドン酸による血小板凝集を有意に抑制した。

【考 案】

非狭窄下でセロトニンは細動脈の拡張作用により冠血流量を増加させた。fixed coronary stenosis 下では高濃度のセロトニンのみが、冠血流量の増加と末梢冠灌流圧の低下を來した。本実験の冠狭窄の程度は心内膜側の冠血流予備能はほぼ消失し、心外膜側の細動脈拡張能は、わずかながら残存しているように設定した。狭窄部冠血管の反応性が極度に制限されている fixed coronary stenosis 下ではセロトニンは、細動脈拡張作用により冠血流量を増加させ、同時に末梢冠灌流圧の低下を生じたと推察される。dynamic coronary stenosis 下では、fixed coronary stenosis と異なり、セロトニンは濃度依存的に冠血流量と末梢冠灌流圧を減少させ、狭窄抵抗を増大させた。その結果として生ずる心筋虚血のため、左室拡張末期圧の上昇と左室 dP/dt の悪化を來した。この血行動態の変化は ADP, セロトニン、アラキドン酸による血小板凝集を抑制するアスピリン、ketanserin では影響されないとより、血小板血栓による冠動脈の閉塞のためではなく、ニトログリセリンで可逆性があり、狭窄末梢からの注入では変化がみられなかつことより、狭窄部位の冠動脈平滑筋の収縮によって惹起されたと推察される。

脳底動脈を除く多くの摘出血管標本では S_2 レセプターの活性化により、セロトニンは収縮反応を引き起こす。しかしながら、冠動脈のセロトニンレセプター機序についてはなお論争がある。今回の検討では非狭窄および dynamic coronary stenosis 下ともセロトニンによる冠血行動態反応は ketanserin で抑制されず、methysergide で抑制された。これらの結果より、セロトニンの細動脈拡張作用と太い冠動脈の収縮作用はともに non- S_2 セロトニンレセプターを介する反応であると考えられる。以上、セロトニンは冠動脈床の違いにより正反対の作用、すなわち、太い冠動脈の収縮作用と細動脈拡張作用を示し、ともに non- S_2 セロトニンレセプターの活性化により引き起こされた。この実験成績より、セロトニンが内皮障害を伴う冠動脈硬化病変部で血小板の活性化により放出され、著明な血管収縮を惹起し、心筋虚血発現に重要な意義をもつことが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

セロトニン (S) は強力な血管作用を有する生理活性物質で冠動脈疾患の成因に深く関与すると考えられている。事実、動物の摘出血管標本による in vitro の実験成績では、S は強力な冠動脈収縮作用を有し、また凝集血小板による同様の収縮反応にも S が関与することが示されている。しかし、こ

のような S の冠循環に及ぼす効果を *in vivo* の実験で実証した成績はこれ迄殆ど提示されていない。本研究は、申請者が共同研究者と共に独自に考案したヒト狭心症に類似した可変性冠狭窄 (dynamic coronary stenosis ; DCS) モデル動物を用いて、非狭窄動物及び従来からの固定性冠狭窄 (fixed coronary stenosis ; FCS) モデル動物と対比しながら S の冠循環への影響とその作用機序を検討したものである。

[対象と方法] 対象は雑種成犬計68頭を以下の各種実験に供した。麻酔開胸下に、DCS は回旋枝 (CX) 近位部に留置した微小バルーンを膨らませ血管内腔を部分閉塞することで作製し、FCS は CX 近位部を金属性ネジ式コンストリクターで作製した。ここで重要な点は、DCS は狭窄部冠動脈の active vasomotion が保持された特徴を有するのに反し、FCS では狭窄部冠動脈の active vasomotion が極度に制限される特徴をそれぞれ有していることである。なお、太い冠動脈と細い冠動脈に対する S の作用を分離するため、狭窄部の中核側と末梢側からセロトニンの冠動脈内投与の可能な実験条件を設定した。また、S の作用機序をみる目的で S レセプターの非選択的及び S_2 レセプターの選択的拮抗薬である methysergide と ketanserin のそれぞれの影響が観察された。

[結果] ①非狭窄下で S は、冠血流量 (CBF) を濃度依存性に増加させた。②FCS 下で S は高濃度下でのみ CBF を増加させ、末梢冠灌流圧を減少させたが、狭窄抵抗 (SR) は変化させなかった。③DCS 下では、S は CBF を濃度依存性に減少させ、末梢冠灌流圧も同様に低下させ、SR を増大させた。同時に左室拡張期圧の上昇と左室 dP/dt の低下がみられ、心筋虚血の出現が示唆された。これらの反応はニトログリセリンの追加投与で回復した。④上述の DCS の成績と異なり、S を狭窄末梢部より冠動脈内に注入した場合、CBF は減少せず、末梢冠灌流圧の低下と SR の増大は共に著明に抑制された。⑤S の血管反応は、methysegide で著明に抑制されたが、ketanserin では抑制されなかった。

以上の結果より次の事象が明らかにされた。S は冠血管床に異なった効果を及ぼす。即ち、細い冠動脈は拡張させ、太い冠動脈は収縮させる。しかも、両血管反応は冠動脈の非 S_2 セロトニンレセプターの活性化により惹起される。

本研究は、ヒトの狭心症に関し、冠動脈硬化を有しながらなお active vasomotion を保有する太い冠動脈のセロトニンによる収縮が心筋虚血を惹起するのに重大な病態生理学的役割を果たす可能性を持つ異なる狭心症モデル動物を用いて実証したもので独創性を有する価値ある集積とみなされる。依って、本研究者は医学博士の学位を得る資格を有するものと認めた。