氏　　名	王（ワン）　墨（モ）　飛（フェイ）
学位論文題目	Pulmonary vascular and airway responses to systemic vasoconstrictors in anesthetized BALB/c mice （麻酔下 BALB/c マウスにおける血管収縮物質に対する肺血管と気道の反応）

学位論文内容の要旨

研究目的

遺伝子工学の進歩により，気管支喘息，肺線維症，肺炎，呼吸促迫症候群などの実験モデルとして遺伝子改変マウスが使用されている。しかし，種々の生理活性物質に対するマウスの肺循環の反応性については，摘出灌流肺や摘出肺動脈での解析報告はあるものの，*in vivo* で左心房圧（LAP），肺動脈圧（PAP），心拍出量（CO）を同時測定して肺血管抵抗（pulmonary vascular resistance, PVR）を体系的に検討した報告はない。本研究は，麻酔下マウスにおいて，総末梢血管抵抗（total peripheral resistance, TPR）と PVR，気道内圧（AWP）とを測定することにより，種々の体血管収縮物質に対する肺血管と気道の反応を検討するとともに，それらに及ぼす TPR および LAP 上昇の影響について解析した。

実験方法

実験には雄性BALB/cマウス（27±1g, n=51）を用いた。ペントバルビタール麻酔にて開胸人工呼吸下に，平均動脈圧（MAP），中心静脈圧（CVP），LAP，PAP，CO を直接同時測定し，TPR [=(MAP-CVP)/CO] とPVR [=(PAP-LAP)/CO] を算出した。(1) angiotensin (AT) II, (2) thromboxane A_2受容体アゴニストU46619, (3) endothelin (ET)-1, (4) vasopressin (VP), (5) α_1アドレナリン受容体アゴニストphenylephrine (PE), (6) time control（生理食塩水投与）の各実験群（いずれもn=7）に対し，当該薬剤 0.01～300 nmol/kg を低用量より間歇的にボーラス（50 μL）で静脈内投与し，体循環および肺循環動態の変化を測定した。また，LAP上昇実験（n=9）では，大動脈周囲に留置した絹糸により一過性に大動脈を狭窄させ，LAP, PAP およびPVR の変化を測定した。

実験成績

すべての血管収縮物質投与群で TPR は用量依存性に上昇したが，VP 群の最高投与量 100 nmol/kg では TPR が減少に転じた。高用量の血管収縮物質を投与すると，TPR 最大上昇時には LAP も上昇し，それに一致して PAP と AWP も上昇したが，PVR は逆に低下した。別に行った LAP 上昇実験では，LAP の上昇にしたがって PAP と AWP も上昇したことから，TPR 最大上昇時の PAP と AWP の上昇は LAP 上昇に伴って生じる肺うっ血によることが示唆された。一方，ATII, U46619 および ET-1 は，TPR の最大上昇時点とは異なる時期に

PVR を増加させた。VP の 100 nmol/kg 投与時には，LAP が増加しないにもかかわらず AWP が増加した。なお，time control 群ではいずれの測定量において有意な変化はなかった。

総括および結論

本研究では，麻酔下マウスにおいて，MAP， CVP， PAP， LAP および CO の直接測定から TPR と PVR を正確に求め，体循環と肺循環の血管収縮状態を評価する実験系を確立し，*in vivo* マウスにおける体循環血管収縮物質に対する肺循環と気道の反応特性を解明した。検証した血管収縮物質はすべて用量依存性に TPR を増加させたが，VP のみ脱感作を示した。各血管収縮物質の高投与量では，TPR 最大上昇時に左室後負荷増大によると考えられる LAP 上昇がみられ，それによる肺うっ血のために PVR は低下することが示された。ATII， U46619 および ET-1 は，LAP が最大となる前後で PVR を増加させたことから肺血管収縮を惹起することが判明したが，VP と PE の投与では肺血管収縮は見られなかった。AWP はいずれの収縮物質においても高用量で LAP の上昇とともに増加したが，LAP 上昇実験から，この AWP 上昇は肺うっ血に伴うものと考えられ，血管収縮物質の能動的な気道収縮作用の評価は困難であった。しかしながら，VP の最高用量投与時には気道収縮作用を呈することが示唆された。以上，*in vivo* マウスにおいて，体循環血管収縮作用が強い物質に対する肺血管と気道の反応を解析する際には，肺うっ血による肺血管抵抗低下と気道内圧上昇の影響を考慮する必要があると考えられた。結論として，*in vivo* マウスにおいて，血管収縮物質である ATII， U46619， ET-1 は肺血管収縮を惹起するが，VP と PE にはそれがみられない。また，VP は気道収縮を惹起する。