

氏 名	やす ば ひろ たか 安 場 広 高
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 第 1273 号
学位授与の日付	平 成 3 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	INCREASED RELEASABILITY OF PLATELET PRODUCTS AND REDUCED HEPARIN-INDUCED PLATELET FACTOR 4 RELEASE FROM ENDOTHELIAL CELLS IN BRONCHIAL ASTHMA (気管支喘息における血小板放出能亢進と血管内皮細胞からのヘパリンによる血小板第4因子放出の低下)
論文調査委員	(主 査) 教 授 三 河 春 樹 教 授 泉 孝 英 教 授 大 島 駿 作

### 論 文 内 容 の 要 旨

気管支喘息の病態には好酸球をはじめ様々な細胞が関与しているといわれ、血小板も何らかの役割を果たしている可能性が示唆されている。しかし、気管支喘息に *in vivo* で血小板の活性化が関与している証拠の有無については今だに議論のあるところである。

気管支喘息発作時の血小板活性化の関与を検討するために、15例の喘息患者の発作時と無症候期および16例の正常人について、トロンビン刺激による洗浄血小板の ATP 放出能と、血小板顆粒内特異蛋白である  $\beta$ -Thromboglobulin ( $\beta$ -TG) および Platelet factor 4 (PF4) の血漿中濃度、さらに血小板活性化の *in vivo* における最良の指標とされる血漿中  $\beta$ -TG/PF4 比を測定した。また、これらの指標を6例のアレルギー性喘息患者に行なった抗原吸入誘発試験およびアセチルコリン吸入試験において経時的に測定した。

その結果、洗浄血小板 ATP 放出能、血漿中  $\beta$ -TG および PF4 値は無症候期に比し発作時で有意に上昇し、抗原吸入後にも有意に上昇したが、アセチルコリン吸入後には上昇しなかった。従って、喘息発作時には血小板放出反応の亢進の存在が示唆され、これは単に気管支収縮やそれに伴う低酸素血症によって引き起こされるのではなく気道の IgE を介したアレルギー反応や、炎症反応のひとつとして気管支喘息発作発症のメカニズムの中に含まれると考えられた。

ところが、一方、血漿中  $\beta$ -TG/PF4 比は、いずれの場合も有意な上昇が見られなかった。血漿中  $\beta$ -TG/PF4 比の測定意義については以下のように述べられている。すなわち、血小板からは PF4 と  $\beta$ -TG は同量放出されるが、血中に放出された PF4 は、速やかに血管内皮細胞表面に結合することから血中半減期が極めて短く、そのために血小板活性化があれば  $\beta$ -TG/PF4 比が上昇するとされている。そこで、内皮細胞表面の PF4 の結合量を示すとされる、ヘパリン投与によって内皮細胞から血中に遊離される PF4 の量を測定したところ、11例の正常人に比し、12例の無症候期喘息患者で有意な低下が見られ、

7例の発作時喘息患者ではさらに低下していた。このことから喘息患者においては、血管内皮細胞表面の結合PF4量が低下し、そのためにPF4の血中半減期が延長している可能性が示唆された。

以上より、1) 気管支喘息発作の機序に血小板顆粒内物質放出能の亢進が関与すると考えられた、

2) 気管支喘息の発症機序に何らかの血小板・内皮細胞相互作用の変化が存在すると考えられた、

3) 喘息患者で血小板活性化があるにもかかわらず血漿中 $\beta$ -TG/PF4比が上昇しないのは、血小板の放出能亢進により、採血後に血小板からの $\beta$ -TGやPF4の放出が起りやすくなっていることのほかに、PF4の血中半減期が延長していることも原因として考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

気管支喘息の病態には好酸球をはじめ様々な細胞が関与し、細胞間相互作用が重要と考えられているが、気管支喘息に血小板の活性化が関与している証拠の有無については今だに議論がある。

本研究は、気管支喘息発作時の *in vivo* における血小板活性化の有無および、血小板と血管内皮細胞の相互作用について検討したものである。喘息患者の発作時と無症候期および抗原吸入誘発試験やアセチルコリン吸入試験時において、洗浄血小板のATP放出能と、血小板顆粒内特異蛋白である $\beta$ -TGおよびPF4の血漿中濃度と血漿中 $\beta$ -TG/PF4比を測定した。さらに、ヘパリン投与による血管内皮細胞からのPF4遊離量も検討した。

その結果、気管支喘息発作の発生機序に血小板顆粒内物質放出能の亢進が関与すると考えられ、さらに何らかの血小板・血管内皮細胞相互作用の変化も存在すると考えられた。

以上の研究は、種々の要因が複雑に関わりあって発症すると考えられる気管支喘息の発生機序の解明に寄与するところが多い。

従って本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成3年2月26日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。