

肺動脈の機械的伸展刺激誘発性の収縮に対する分泌型ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> 阻害薬インドキサムの抑制効果

○森川 友樹<sup>1</sup>, 田辺 由幸<sup>1</sup>, 斉藤 麻希<sup>1</sup>, 岡本 佳章<sup>1</sup>, 中山 貢一<sup>1</sup> (<sup>1</sup>静岡県大院薬)

肺高血圧症においては血圧上昇により肺動脈に過剰な伸展刺激が加わっている。我々は摘出肺動脈における伸展誘発性収縮反応が、血管機能の恒常性調節のみならず肺高血圧における病的血管反応としての意義をも持つと考えている。正常ウサギ肺動脈に過剰な機械的伸展を与えると様々なプロスタノイド (PGs) が一斉に産生される。力学刺激の受容機構の一つとして細胞接着因子インテグリンを想定した場合、これら PGs の産生はインテグリンの依存性の有無により分類され、インテグリン非依存的に産生される PGH<sub>2</sub> (非転換型) が収縮の原因である<sup>1)</sup>。また、肺循環傷害アルカロイド・モノクロタリン (MCT) 投与によりラットは肺高血圧を発症するが、その際の肺動脈は伸展刺激により高頻度に PG 依存的な律動性収縮を発生する<sup>2)</sup>。本研究では、伸展誘発性 PG 産生におけるインテグリン依存性の違いが、アラキドン酸カスケード初段階酵素である PLA<sub>2</sub> サブタイプの違いによると仮定し、正常ウサギならびに MCT 誘発性肺高血圧ラット肺動脈の伸展誘発性収縮に対する sPLA<sub>2</sub> (分泌型) に対する新規阻害薬インドキサムの効果を検討した。同薬物が正常ウサギおよび肺高血圧ラットいずれの肺動脈においても伸展誘発性収縮を特異的に消失させたことから、非転換型 PGH<sub>2</sub> 産生機構への sPLA<sub>2</sub> 経路の関与が示唆されたとともに、肺高血圧における肺動脈の病的収縮反応にも同経路の阻害薬が有効に作用することが示された。

1) Saito et al., Eur. J. Pharmacol. 467:151-161, 2003

2) Kiyoshi et al., Pflüger's Arch. 447:142-149, 2003