



## Serotonin in the Lung. Demonstration of a Close Correlation to Blood Platelet

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード: 作成者: 山本, 洋子 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/884">http://hdl.handle.net/10271/884</a>

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 31号	学位授与年月日	昭和61年 3月26日
氏名	山本洋子		
論文題目	Serotonin in the Lung. Demonstration of a Close Correlation to Blood Platelet (肺のセロトニン—血小板との関連について—)		

医学博士 山本洋子

## 論文題目

Serotonin in the Lung. Demonstration of a Close Correlation to  
Blood Platelet

(肺のセロトニン-血小板との関連について)

## 論文の内容の要旨

末梢組織では、セロトニン(5-hydroxytryptamine: 5HT)は、肺、消化管、血液等に多く検出される。このうち、消化管は古くから、5HTの合成部位とされており、5HTの合成酵素であるトリプトファン水酸化酵素活性が認められる。しかし、肺、血小板では、この酵素活性は現在の測定法では検出できない程低い。そこで、肺5HTの由来の解明を目的として実験を行った。

実験動物としては、8-12週齢の雄のNOD/Shiマウスを用い、頸椎脱臼により屠殺した。血液および摘出組織中の5HTの定量は、自然蛍光検出による高速液体クロマトグラフィー法により行った。摘出臓器中の血液含量は、少量のn-ブタノールを加えて破碎した組織抽出液の主としてヘモグロビンに由来する415 nmの光吸収から推定した。

まず、血小板を除去する目的でマウスの全身に800rの放射線( $^{60}\text{Co}$ )照射を行い、以後経時的に血液、肺および小腸(上部3cm)の5HTと血小板数を測定した。照射前の肺5HTは、 $2.86\ \mu\text{g/g}$ で、ヘモグロビン量より推定した肺の混入血液由来の5HTはその約14%であった。小腸の5HT(照射前 $9.33\ \mu\text{g/g}$ )は、照射前後でほとんど変化しなかったのに対し、血液の5HT( $3.32\ \mu\text{g/ml}$ )は、照射後10日目には、1.5%( $0.05\ \mu\text{g/ml}$ )まで減り、血小板数もほぼ平行して減った。このとき肺の5HTも3.1%( $0.09\ \mu\text{g/g}$ )まで減少した。他の一群のマウスには、放射線照射で障害された血小板形成能を回復させる目的で、照射後同種マウスの骨髓細胞( $10^7$ 細胞/マウス)を静注により移植した。この骨髓移植群では、血小板数の減少は5日目でくいどめられ(正常の約50%)、その後やや増加の傾向を示した。照射後10日目の全血および肺の5HT含量は、それぞれ照射前の57.8%( $1.92\ \mu\text{g/ml}$ )、32.5%( $0.93\ \mu\text{g/g}$ )であり、血小板数と肺5HT量、全血5HT量の相関係数はそれぞれ0.61、0.75であった。

次に、肺に遊離5HTを供給した際の肺の5HT取り込み蓄積能をみるために、過剰量(8.8、17.6、 $35.2\ \mu\text{g/g}$ 体重)の5HTを照射前と照射後7日目のマウスの腹腔内に投与し、15分後に肺および血液の5HTを測定した。5HTを投与すると血液の5HTは容量依存性に増え、照射前のマウスでも、 $35.2\ \mu\text{g/g}$ 投与時血液5HTの約44%が血清中に検出されたことから、肺や肝臓の代謝能、血小板等の取り込み容量を越える量の5HTを投与したことが確認された。肺の5HTは、照射前のマウスでは5HT投与により混入血液を補正すると約3倍に増加したが、照射したマウスでは血中濃度の上昇があるにもかかわらず、有意には増えなかった。

摘出肺に検出される多量の5HTは、循環血液から供給され、特に血小板に直接依存することが明らかとなった。用いた実験条件では、血小板そのものが特異的に肺毛細管に集積する可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

肺のセロトニン濃度は非常に高いことが報告されてきた。本研究は肺セロトニンの局在と由来について明らかにすることを目的とし、その大部分が血小板に由来し、血小板に局在することを結論づける知見を得た。

本研究に関し審査を行った結果、以下の諸点が評価された。

## A. 方法に関するもの

1. セロトニン定量法 本研究者の協同研究者の開発した精度の高い新しい方法を用いた。

2. X線照射と骨髄移植 血小板の寄与を明らかにするためにX線照射を用いてその減少を引き起こし、再び増加させるために骨髄移植を行った。
3. セロトニン投与 X線照射マウスと対照マウスの肺セロトニンに対する外因性セロトニンの影響を調べた。

#### B. 結果に関するもの

1. X線照射の影響 致死量のX線照射後肺と血液の血小板は7週で消失し両臓器のセロトニン濃度の減少も同様の時間経過をたどって減少した(肺では正常値の3%、血液では2%に)。
2. X線照射動物への骨髄移植の効果 X線照射動物に骨髄移植を行うと肺及び血液のセロトニンの増加と血小板の増加が平行した。
3. 外因性セロトニンの効果 X線照射動物と対照動物にセロトニンを投与すると、X線照射動物に於ける肺セロトニンの増加は、含有血液を除外すればほとんど認められないが、対照動物では通常の更に3倍以上に増加した。

以上で肺のセロトニンは大部分が血小板に由来することがほぼ確かであるが、残された問題として、動物屠殺により血小板が肺に集積する機作が指摘された。

また、以下の点について質疑が行われた。

1. 実験動物の屠殺法
2. 病理組織学的検討の必要性
3. Basal lamina の関与
4. 組織抽出液の415 nmの吸収
5. エンテロクロマフィン細胞と放射線感受性

これらの点について、申請者は概ね適切な回答を与えた。

以上により、本研究は医学博士の学位授与に十分な内容のものであると全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	教授	藤田 道也	副査	教授	渡邊 郁緒
	副査	教授	櫻井 信夫	副査	講師	佐藤 篤彦
	副査	助教授	佐藤 一雄			