

Phenylhydrazine 投与ラットにおける急性肺血栓症の形成機序に関する研究

日本獣医生命科学大学大学院獣医生命科学研究科

獣医学専攻 博士課程 平成 26 年入学

佐藤 寛子

(指導教授：高橋 公正)

Phenylhydrazine (PHZ) は赤血球を酸化的に傷害することによって溶血性貧血を引き起こすことがよく知られているが、血栓症との関連については報告が少ない。我々は PHZ をラットに短期反復投与することにより、急性肺血栓症（肺泡毛細血管に特異的なフィブリン血栓の形成）が誘発されることを発見したので、この病態の発生メカニズムについて研究を行った。

PHZ を短期反復投与したラットから、経時的に血液および肺組織を採取し、血液学的検査、組織学的検査（光顕・電顕）、遺伝子発現解析を実施した。その結果、肺泡毛細血管内のうっ血（変形赤血球の集積）が血栓形成に先んじて認められた。また、血栓形成期において、血液凝固系パラメータの異常（血液凝固性の亢進）、血管内皮細胞に発現が知られる血栓症関連遺伝子の変動（凝固促進に傾いた凝固・線溶のインバランス）、肺泡毛細血管内皮細胞の限局的傷害が確認された。さらに、網羅的遺伝子発現解析により、PHZ 投与ラットの肺では早期から顕著かつ継続して炎症・免疫反応が誘発されていることが明らかとなった。

本研究の結果と他の関連文献から、PHZ 投与ラットにおける急性肺血栓症のメカニズムは次のように推察される。PHZ は赤血球を傷害し、赤血球の変形能喪失と形態異常をもたらすが、それが局所血流の障害、全身性の血液凝固異常（血液凝固性亢進）、血管内皮細胞の機能障害を引き起こす。肺において早期から惹起される炎症性の反応が血管内皮細胞の機能障害に影響を及ぼしている可能性がある。これらの要因のインパクトや発生時点を鑑みるに、PHZ 投与ラットにおいては、初期の肺毛細血管内の血流障害がトリガーとなり、引き続く血管内皮細胞の機能異常（凝固促進状態）、血液凝固性の亢進が血栓症の病態を悪化させていると考えられた。