原 著

ミクロ相分離構造を有する高分子材料表面
に粘着した血小板形態の電顕的解析

阿部 一彦* 片岡 一則* 関口 守衛** 岡野 光夫***
桜井 靖久*** 篠原 功**** 島田 昌****

Transmission and scanning electron microscopic analysis
of rat platelets adhered to HEMA-St ABA type block
copolymer surface with microphase separated structure

Kazuhiko ABE*, Kazunori KATAOKA*, Morie SEKIGUCHI**,
Teruo OKANO***, Yasuhisa SAKURAI***, Isao SHINOHARA****
and Akira SHIMADA****

Key words: antithrombogenic material, microphase separated
structure, lamellar microstructure, platelet adhesion,
electron microscope

Polymeric material which has microphase separated structure is a most promising candidate for antithrombogenic material.

In order to investigate the role of microphase separated structure on the interaction between polymers and platelets, HEMA-St ABA type block copolymers with microphase separated structure which is composed of hydrophilic 2-hydroxyethyl-methacrylate (HEMA) and hydrophobic styrene (St) were prepared. By changing mole fraction of HEMA in copolymers, block copolymers with the following three types of microphase separated structure were obtained: (1) isolated hydrophilic islands in continuous hydrophobic phase (sea-island microstructure), (2) lamellar microstructure which is composed of alternative hydrophilic and hydrophobic phases, (3) isolated hydrophobic islands in continuous hydrophilic phase

* 東京女子医科大学日本心臓血圧研究所理論外科〔〒162 新宿区市谷河田町 10〕, Department of Surgical Science, The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical College, Tokyo, Japan.

** 同 内科, Department of Cardiology, The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical College, Tokyo, Japan.

*** 同 医用工学研究施設, Institute of Biomedical Engineering, Tokyo Women's Medical College, Tokyo, Japan.

**** 早稲田大学理工学部, Department of Polymer Chemistry, Waseda University, Tokyo, Japan.

reversed) sea-island microstructure).

Rat platelets suspended in Hanks' balanced salt solution (Ca^{++} , Mg^{++} free) were used for the experiment. Interaction of platelets with polymer surface was studied by microsphere columnar method. The morphological changes of adhering platelets on polymer surfaces were investigated by transmission and scanning electron microscopy.

Platelets adhered to the surface of lamellar microstructure have smooth surface with round shape and short pseudopods, indicating that the morphological changes are less marked than those of platelets adhered to the surfaces of both sea-island and reversed sea-island microstructure. Although platelets attached to the surfaces of the three types of microphase separated structures retained organelle such as α -granules and mitochondria relatively well, extended open canalicular system was observed in platelets adhered to the surfaces of sea-island and reversed sea-island microstructure. These findings suggest that the surface of lamellar microstructure has an inhibitory action on platelet activation as compared with the surfaces of sea-island and reversed sea-island microstructure.

Thus, the mode of platelet adhesion was found to be greatly influenced by the domain shape and size of microphase separated structure. It is concluded that the morphology of the microphase separated structure is an important element for the molecular design of excellent antithrombogenic material.

緒 言

優れた抗血栓性高分子材料の開発は人工臓器の発展のために不可欠であり¹⁾, 人工心臓²⁾, 冠動脈血行再建用の人工血管³⁾, 人工腎臓のみならずバイオペレータ⁴⁾など広範囲な領域での応用が期待されている。

われわれは優れた抗血栓性高分子材料の分子設計に際して親水性と疎水性からなるマイクロ相分離構造が重要な要素になることを指摘してきた⁵⁾。

本報告においては、親水性と疎水性からなる3種類の形態の異なるマイクロ相分離構造を有する高分子材料表面に粘着した血小板の形態変化を走査型電子顕微鏡 (SEM) で、内部構造変化を透査型電子顕微鏡 (TEM) で比較解析し、抗血栓性に果たすマイクロ相分離構造の形態の重要性について検討したので報告する。

I. 実験方法

1. 高分子材料 (図1)⁶⁾

①HEMA (2-ヒドロキシエチルメタクリレート) モル分率 0.347 で疎水性の St (スチレン)

が海, 親水性の HEMA が島の海島構造, ② HEMA モル分率 0.608 で St と HEMA が 300 ~ 500 Å の間隔で交互に規則的に並ぶラメラ構造, ③ HEMA モル分率 0.884 で St が島, HEMA が海の逆転海島構造の3種類のマイクロ相分離構造を有する HEMA-St ABA 型ブロック共重合体をおのおの調製し, PHEMA ビーズ (ϕ 150 μm) に溶媒蒸発法によってコートして実験に用いた。

2. 粘着血小板の電子顕微鏡による解析

① 3匹の近交系ウィスターラット (300 g, ♂) を用い、血液9容に対して1容の割合で3.8% クエン酸ナトリウムを含ませたディスポーザブルシリンジで心臓穿刺により採血した。直ちに4°C, 800 r.p.m で20分間、さらに上澄みを4°C, 2000 r.p.m で15分間遠心処理後、下層の血小板を Ca^{++} , Mg^{++} free の Hanks' Balanced Salt Solution (HBSS) で血小板数 5×10^{11} 個/l の血小板サスペンションを調製した。そして室温で1時間静置後ディスポーザブルシリンジに採取した。②各ポリマービーズをポリ塩化ビニル (PVC) のチューブ (長さ2 cm : 内径3 mm) に最密充填した。そしてカラム内を生理食塩水

Fig. 2 Experimental equipment used for the microsphere columnar method

- (1) Disposable syringe containing rat platelets suspension in Hanks' balanced salt solution (Ca^{++} , Mg^{++} free)
- (2) Polyvinylchloride (PVC) column (length: 2 cm; inner diameter: 3 mm) packed with PHEMA beads coated by polymer samples
- (3) Infusion pump (Precidol type 5003/Switzerland)
- (4) Excreted platelet suspension

Fig. 3 Preparation scheme of specimens used for transmission and scanning electron microscopic observations

Fig. 4 Chemical structures of polymer with homogeneous surface

A. Poly (2-hydroxyethylmethacrylate) (hydrophilic polymer)

B. Polystyrene (hydrophobic polymer)

ヒドロキシエチルメタクリレート), 疎水性の均一表面を有する PSt(ポリスチレン) (図 4), そして親水性 HEMA と疎水性 St とが 300~500Å の間隔で交互に規則的に配列するラメラ構造表面を有する HEMA-St ABA型ブロック共重合体(図 1) のポリマービーズ (φ150 μm) を PVC のチューブ (長さ 5 cm : 内径 3 mm) に最密充填した. 2)-① で調製した血小板サス

ペンジョンをマイクロスフィアカラム法を用い流速 0.45 ml/分 で 2 分間流し, 流出前後の血小板数を Coulter Counter(ZBI) にてカウントし, これから血小板停滞率を算出し比較検討した⁵⁾.

III. 結 果

1. SEM によるマイクロ相分離構造表面への粘着血小板の形態変化の比較

St が海, HEMA が島 of 海島構造, St が島, HEMA が海 of 逆転海島構造表面に粘着した血小板は表面がやや粗く長い Spiny な偽足を出した球状形のものも多く観察された. また偽足と他の血小板とが連絡した凝集初期の血小板も観察された (図 5, A, C).

一方, 親水性 HEMA と疎水性 St が 300~500 Å の間隔で交互に規則的に並ぶラメラ構造表面に粘着した血小板は表面の滑らかな偽足の短い球状形のものも多く観察された (図 5, B).

2. TEM によるマイクロ相分離構造表面への粘着血小板の内部構造変化の比較

海島構造, ラメラ構造, 逆転海島構造表面に初期粘着した血小板は糸粒体 (M), 特殊顆粒 (αG) などのオルガネラをいずれも比較的保持

Fig. 5 Scanning electron micrographs of rat platelets adhered to HEMA-St ABA type block copolymer surfaces having different modes of microphase separated structure (A,B,C)

Platelets adhered to the surfaces which have sea-island and reversed sea-island microstructures have round shape with rough surface and spiny long pseudopods (A,C). Platelets adhered to the surfaces which have lamellar microstructure have round shape with smooth surface and short pseudopods (B).

A: surface of sea-island microstructure; B: surface of lamellar microstructure; C: surface of reversed sea-island microstructure

P: platelet

*The bars in each figure indicate 1 μm.

Fig. 6 Transmission electron micrographs of rat platelets attached to HEMA-St ABA type block copolymer surfaces having different modes of microphase separated structure (A,B,C)

Platelets attached to the surfaces of the three types of microphase separated structures are observed to show retained organelle such as α -granules and mitochondria relatively well (A,B,C).

However, platelets attached to the surfaces which have sea-island and reversed sea-island microstructures show extended open canalicular system (OCS), which is caused by invagination of platelet surface membrane (A,C).

A: surface of sea-island microstructure; B: surface of lamellar microstructure; C: surface of reversed sea-island microstructure

OCS: open canalicular system, M: mitochondria, α G: α -granule

*The bars in each figure indicate 1 μ m.

していた。特にラメラ構造表面が顕著であった。また海島構造、逆転海島構造表面では開放小管系 (OCS) の拡大が観察された (図 6, 7, A, B, C)。

3. 高分子材料表面での血小板停滞率の比較検討

血小板停滞率は親水性の均一表面を有する PHEMA で $54.7 \pm 3.2\%$ 、疎水性の均一表面を有する PSt で $61.2 \pm 8.2\%$ 、親水性 HEMA と疎水性 St が $300 \sim 500 \text{ \AA}$ の間隔で交互に規則的に並ぶラメラ構造表面を有する HEMA-St ABA 型ブロック共重合体では $42.6 \pm 6.7\%$ であった。このようにラメラ構造表面は均一表面に比べ血小板停滞率は低い傾向にあった⁹⁾。

III. 考 察

優れた抗血栓性高分子材料の開発は人工臓器の発展の基盤であり¹⁾、現在、さまざまな角度からアプローチがなされている⁸⁾。特にミクロ

相分離構造を有する高分子材料の研究は活発であり⁹⁾、これは1973年に今井らによって抗血栓性高分子材料におけるミクロ不均質表層構造の重要性が指摘されたことに始まる¹⁰⁾。またさまざまなミクロ相分離構造のモデルは1970年 Molau によって提示された¹¹⁾。

1960年 HEMA のハイドロゲルが開発¹²⁾されて以来、医用高分子の分野でも活発に応用され始め、特に抗血栓性高分子材料の分子設計に関して種々の疎水性モノマーとの共重合体が合成され¹³⁾、HEMA のモル分率を変えることによって Molau のモデル¹¹⁾のようなミクロ相分離構造の調製を可能にした。

実験に用いた HEMA-St ABA 型ブロック共重合体はオリゴマー HEMA とオリゴマー St のカップリング反応によって合成され、HEMA のモル分率を 0.347, 0.608, 0.884 に変えることによって海島構造、ラメラ構造、逆転海島構造を有するミクロ相分離構造に調節が可能であ

Fig. 7 Transmission electron micrographs of rat platelets attached to HEMA-St ABA type block copolymer surfaces having different modes of microphase separated structure (A,B,C)

A: surface of sea-island microstructure; B: surface of lamellar microstructure; C: surface of reversed sea-island microstructure

OCS: open canalicular system, M: mitochondria, α G: α -granule

*The bars in each figure indicate 1 μ m.

る (図1)⁶⁾.

血小板は単に止血機能のみならず、様々な生理的機能に関与している¹⁴⁾。血小板膜の機能、特に厚さ 150~200 Å¹⁵⁾ で微細な毛状突起を呈する¹⁶⁾糖衣は異物認識の部位であり¹⁷⁾、また粘着、凝集の部位^{15,17)}と考えられている。近年、種々の血小板膜糖蛋白 (GP) とその機能との関連性が研究され¹⁸⁾、Fc リセプターは正常である¹⁹⁾ が GPI の欠如している Bernard-Soulier 症候群の血小板は活性化の高いガラスビーズに粘着しないという興味深い報告がなされた²⁰⁾。また GP III と α -アクチニンは膜貫通蛋白質であり、血小板細胞内収縮性蛋白質との関連性が示唆されている^{18,20)}。

血小板は種々の刺激に応答し、その刺激の強さの程度に応じて変化する度合が異なる²¹⁾。血小板活性時の形態変化は微小糸の再構成によって反映され²²⁾、濁度ストップフロー法などの解析で、円板状→球状→棘状小球へと変化的ことが明らかになっている²³⁾。また血小板は異物に粘着すると球状化し偽足を形成するが、この偽足は血小板辺縁部より生じ、異物との付着性に大きく関与している。すなわち偽足の長いものほど付着性が強いことを示唆している²⁴⁾。また血小板表面は正常時には滑らかであるが、活性化され球状化になる過程で表面が粗くなり膨隆を生じる²⁴⁾。凝集初期においては偽足同士

あるいは偽足と他の血小板との連絡によって密着することが明らかになっている²⁵⁾。また血小板活性時の内部構造変化は高圧電子顕微鏡による解析によれば¹⁶⁾、活性化につれて微小糸が高度に構成されてネットワークを形成し、微小管は逸脱し、脱顆粒などが惹起されることが分かった。また開放小管系が拡大することも明らかになっている¹⁴⁾。以上のことを踏まえて、高分子材料表面上での血小板の変化を観察することによって、材料の素反応レベルでの解析ができ、優れた抗血栓性材料の分子設計に際してきわめて有用な知見が得られる。

血小板と高分子材料表面とが接触した場合、血小板はその材料表面の構造を認識する機能を有し、その刺激の強さの程度に応じて様々な反応形態を呈することが明らかになっている⁵⁾。すなわち均一表面を有する親水性 PHEMA、疎水性 PSt に粘着した血小板の形態変化の SEM 観察においては表面の凹凸が激しく、長い偽足を多く突出し他の血小板と密に絡みあった凝集像を呈していた。また、それらに初期粘着した血小板の内部構造変化の TEM 観察において、オルガネラはほとんど存在していなかった⁵⁾。HEMA-St ABA型ブロック共重合体の HEMA モル分率の異なる 3 種類のマイクロ相分離構造表面、すなわち海島構造、ラメラ構造、逆転海島構造表面に粘着した血小板の形態変化は均一表

面を有する PHEMA, PSt に比べいずれも抑制されていたが、特にラメラ構造表面に粘着した血小板は表面の滑らかな偽足の短い球状形で粘着しており形態変化の抑制が顕著であった。また初期粘着した血小板の内部構造変化は均一表面を有する PHEMA, PSt に比べいずれのマイクロ相分離構造でもオルガネラを比較的保持していたが、海島構造、逆転海島構造においては開放小管系 (OCS) の拡大が観察され、ラメラ構造による血小板内部構造変化の抑制が顕著であった。この結果は全血を用いた抗血栓性の評価において、ラメラ構造表面が海島構造、逆転海島構造表面に比べ血小板粘着が少なく抗血栓性が最も優れていたことに対応している⁶⁾。また均一表面を有する PHEMA, PSt とラメラ構造表面での血小板停滞率の比較においてもラメラ構造表面のそれが最も少なかった⁵⁾。また PHEMA, PSt, そして HEMA モル分率 0.608 でラメラ構造を有する HEMA-St ABA 型ブロック共重合体をそれぞれ PVC 製の内・外面にコーティングした細い人工血管 (内径 1.5 mm ; 長さ 20 cm) をウサギの頸動脈と頸静脈に挿入した A-V シャントの開存実験を行った結果、PHEMA で 4 日、PSt で 2 日であり、ラメラ構造では平均 20 日間の開存日数が得られ、ラメラ構造の優れた抗血栓性が示唆された²⁶⁾。以上のことから親水性 HEMA と疎水性 St が 300~500 Å の間隔で交互に規則的に並ぶラメラ構造表面が血小板活性化の著しい抑制効果を示すことが明らかになった。このことは血小板は高分子材料表面のさまざまな高次構造の識別能力を有し、血小板の活性化はそのマイクロドメインの形態、大きさに著しく影響され、抗血栓性高分子材料の分子設計におけるマイクロ相分離構造の形態の重要性を示唆している。

また血小板膜糖蛋白 (GP) の GPIIb-IIIa 複合体は微細な帯状構造を有するコラーゲンなどの異物との相互作用において血小板凝集を惹起し²⁷⁾、また GPI の欠損血小板はガラス・ビーズへの粘着性を消失することが知られている²⁰⁾。さらに GPIII は細胞内アクチンと結合していることが示されている¹⁸⁾。このような事実は、血小板の異物への粘着に際して GP が重要な働き

を担っていることを示している。したがって、マイクロ相分離構造表面の抗血栓性の発現に関しては、マイクロ相が GP との相互作用を抑制するものと推察される。すなわちマイクロ相分離構造が血小板膜表面の糖蛋白の集合・再配列を規制し、粘着に伴う活性化を抑制するものと推察される (Capping Control)。

ま と め

われわれは人工心臓、冠状動脈血行再建用の人工血管などに応用できる抗血栓性高分子材料の分子設計に際してマイクロ相分離構造が重要な要素になることを指摘してきた。

本報告において、HEMA-St ABA 型ブロック共重合体の 3 種類の形態の異なるマイクロ相分離構造表面、すなわち海島構造、ラメラ構造、逆転海島構造表面と 3 匹の近交系ウィスターラット (300 g, ♂) の血小板サスペンション (Ca^{++} , Mg^{++} free の HBSS, 濃度 5×10^{11} コ/I) とをマイクロスフィア・カラム法を用いて相互作用させ、電子顕微鏡により、粘着血小板の形態変化、内部構造変化を比較解析した。

その結果、3 種類のマイクロ相分離構造表面はいずれも血小板の活性化を抑制していたが、特に親水性 HEMA と疎水性 St が 300~500 Å の間隔で規則的に並ぶラメラ構造表面の血小板活性化の抑制効果が顕著であった。

このことは、血小板は様々な高次構造の識別能力を有することを示すものであり、抗血栓性高分子材料の分子設計に際してマイクロ相分離構造の形態の重要性が示唆された。また材料生化学を基盤として、マイクロ相分離構造の抗血栓性に果たす役割を明確にしていくことが埋込型人工臓器の開発に重要であることを示している。

文 献

- 1) 杉江三郎, 田辺達三: 人工材料と抗血栓性について. 人工臓器, **1**; 17~23, 1972.
- 2) Joyce, L.D., DeVries, W.C., Hastings, W.L., Olsen, D.B., Jarvik, R.K., and Kolff, W.J.: Response of the human body to the first permanent implant of the Jarvik-7 total artificial heart. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, **24**; 81~85, 1983.

- 3) 毛井純一, 松岡俊成, 貝塚透樹, 田原士朗, 曾根康之, 和田寿郎, 岡野光夫, 桜井靖久: 抗血栓材料の冠動脈外科への応用. 人工臓器, **13**: 392~395, 1984.
- 4) Kataoka, K., Okano, T., Sakurai, Y., Nishimura, T., Maeda, M., Inoue, S., Shimada, M., Shinohara, I., Akaike, T. and Tsuruta, T.: Development of new biomaterials for blood cell separator. *Artif. Organs*, **5** (Suppl.): 532~539, 1981.
- 5) 阿部一彦, 片岡一則, 関口守衛, 岡野光夫, 桜井靖久, 篠原 功, 島田 昌: 高分子材料表面に粘着した血小板形態の電顕的解析. 血液と脈管, **14**: 410~416, 1983.
- 6) Okano, T., Nishiyama, S., Shinohara, I., Akaike, T., Sakurai, Y., Kataoka, K. and Tsuruta, T.: Effect of hydrophilic and hydrophobic microdomains on mode of interaction between block polymer and blood platelets. *J. Biomed. Mater. Res.*, **15**: 393~402, 1981.
- 7) Sakurai, Y., Akaike, T., Kataoka, K. and Okano, T.: Interfacial phenomena in biomaterials chemistry (ed. Goldberg, E.P. et al.: *Biomedical Polymers*), Academic Press, New York and London, 1980, p. 335~375.
- 8) 桜井靖久: 抗血栓材料の進歩. 総合臨牀, **32**: 429~432, 1983.
- 9) 今井庸二: 抗血栓性材料一現状と展望. 人工臓器, **12**: 963~971, 1983.
- 10) 今井庸二, 渡辺昭彦, 増原英一: 抗血栓性材料におけるミクロ不均質表層構造の役割. 人工臓器, **2**: 95~101, 1973.
- 11) Molau, G.E.: Colloidal and morphological behavior of block and graft copolymer (ed. Aggarwal, S.L.: *Block copolymer*), Plenum Press, New York, 1970.
- 12) Wichterle, O. and Lim, D.: Hydrophilic gels for biological use. *Nature*, **185**: 117~118, 1960.
- 13) Nakashima, T., Takakura, K. and Komoto, Y.: Thromboresistance of graft-type copolymers with hydrophilic-hydrophobic microphase-separated structure. *J. Biomed. Mater. Res.*, **11**: 787~798, 1977.
- 14) Zucker-Franklin, D.: Megakaryocytes and platelets (Zucker-Franklin, D. et al. *Atlas of Blood Cells*. Vol 2), Edi. Ermes, Lea & Febiger, Milano, Philadelphia, 1981, p. 557~602.
- 15) Behnke, O.: Electron microscopical observations on the surface coating of human blood platelets. *J. Ultrastruct. Res.*, **24**: 51~69, 1968.
- 16) Loftus, J.C., Choate, J. and Albrecht, R.M.: Platelet activation and cytoskeletal reorganization: high voltage electron microscopic examination of intact and triton-extracted whole mounts. *J. Cell. Biol.*, **98**: 2019~2025, 1984.
- 17) White, J. G.: Ultrastructural defects in congenital disorders of platelet function. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **201**: 205~233, 1972.
- 18) 風間陸美: 血小板機能と膜糖蛋白の関連. 医学のあゆみ, **129**: 680~681, 1984.
- 19) Pfueller, S.L., Rosbo, N.K.D. and Bilston, R.A.: Platelet deficient in glycoprotein I have normal Fc receptor expression. *Br. J. Haematol.*, **56**: 607~615, 1984.
- 20) White, J.G.: Current concepts of platelet structure. *Am. J. Clin. Pathol.*, **71**: 363~378, 1979.
- 21) Holmsen, H.: Prostaglandin endoperoxidase-thromboxane synthesis and dense granule secretion as positive feedback loops in the propagation of platelet responses during "the basic platelet reaction". *Thrombos. Haemostas. (Stuttg.)*, **38**: 1030~1041, 1977.
- 22) Debus, E., Weber, K. and Osborn, M.: The cytoskeleton of blood platelets viewed by immunofluorescence microscopy. *Eur. J. Cell. Biol.*, **24**: 45~52, 1981.
- 23) Deranleau, D.A., Dubler, D., Rothen, C. and Lüscher, E.F.: Transient kinetics of the rapid shape change of unstirred human blood platelets stimulated with ADP. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **79**: 7297~7301, 1982.
- 24) 服部 晃: 血小板の形態 (三輪史朗編: 血液病学 I), 文光堂, 東京, 1982, p. 364~376.
- 25) 服部 晃: 血小板の形態と機能. 医学のあゆみ, **114**: 552~656, 1980.
- 26) 岡野光夫, 片岡一則, 阿部一彦, 桜井靖久, 島田 昌, 田原博志, 杉山徳栄, 篠原 功: 親水疎水型ミクロドメイン構造を持つプロッ

クコポリマーの in vivo における抗血栓性とその機能発現機序. 医用高分子シンポジウム, 京都, 1983, p. 1~2.

27) Kotite, N.J., Staros, J.V. and Cunningham,

L.W., Interaction of specific platelet membrane proteins with collagen: evidence from chemical cross-linking. Biochemistry, **23**; 3099~3104, 1984.

●脳卒中の新しい治療と予防!

脳血管障害とプロスタグランジン

編集 新潟大学神経内科教授 宮武 正 専門医 7氏分担執筆
B5判 91頁 図19 表9 定価3,800円(〒250円)

脳血管障害の大きな要因は、脳動脈硬化、血液凝固と、そして血管の攣縮である。近年、これらの要因に関与する生理活性物質としてプロスタグランジンが重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。本書は、我国におけるプロスタグランジン研究の第一人者たちが、最新の研究成果を含めて、脳血管障害をめぐるプロスタグランジンおよびそれに関連する脂肪酸の研究の進歩について解説した。今後の脳血管障害の研究や有効な治療法および予防法の開発に役立つ貴重書である。

●内容：序文，〔アラキドン酸代謝物質の脈管系への関与〕Ⅰ．プロスタグランディンとは，Ⅱ．TXA₂-PGI₂の陰陽作用，Ⅲ．TXA₂-PGI₂バランスの失調と血管病変，Ⅳ．血管の細胞はどのような刺激に反応してPGI₂を産生するのか，Ⅴ．血管細胞のPGI₂産生能のホルモンによる調節機構，Ⅵ．老化とPGI₂産生，Ⅶ．TXA₂，PGI₂の作用機序—抗血小板剤の開発—，Ⅷ．アスピリンの抗血栓作用のメカニズム，Ⅸ．ロイコトリエン(SRS-A)，Ⅹ．ロイコトリエンの生物作用，Ⅺ．アラキドン酸カスケードと炎症。〔脳虚血病態とアラキドン酸カスケード〕Ⅰ．はじめに，Ⅱ．虚血性脳浮腫の発生機序。〔エイコサペンタエン酸(EPA)と動脈硬化症，血栓症の予防と治療—臨床疫学的観点からのアプローチ〕Ⅰ．はじめに，Ⅱ．EPA研究の始まり，Ⅲ．日本における疫学調査について(千葉県下の漁村と農村の比較研究)，Ⅳ．EPA rich dietを用いた摂食実験について，Ⅴ．結語。〔不飽和脂肪酸によるプロスタグランジン合成の調節〕Ⅰ．はじめに，Ⅱ．糖尿病病態下におけるプロスタグランジン合成の調節，Ⅲ．エイコサペンタエン酸によるプロスタグランジン合成の調節。