



Free Radical Injury in Skeletal Muscie Ischemia and Reperfusion

メタデータ	<p>言語: Japanese</p> <p>出版者: 浜松医科大学</p> <p>公開日: 2014-10-27</p> <p>キーワード (Ja):</p> <p>キーワード (En):</p> <p>作成者: ニアズ, アハメド チョウドリー</p> <p>メールアドレス:</p> <p>所属:</p>
URL	http://hdl.handle.net/10271/976

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 1 2 3 号	学位授与年月日	平成 4 年 3 月 2 6 日
氏 名	ニアズ・アハメド・チョウドリー		
論文題目	Free Radical Injury in Skeletal Muscie Ischemia and Reperfusion (下肢急性動脈閉塞における free radical の関与と組織障害程度の判定について)		

医学博士 ニアズ・アハメド・チョウドリー

論文題目

Free Radical Injury in Skeletal Muscle Ischemia and Reperfusion

(下肢急性動脈閉塞における free radical の関与と組織障害程度の判定について)

論文の内容の要旨

下肢の急性動脈閉塞症の再灌流時に発症する MNMS(myonephropathic metabolic syndrome)は、いまだ有効な治療手段がなく、現在なお死亡率の高い重篤な疾患である。我々は実験的に MNMS の病態、特に free radical の変化について検索し、組織障害程度の判定法としての筋表面 pH 測定の有用性、及び scavenger としての Coenzyme Q_{10} (CoQ₁₀) の有効性につき検討した。

「対象と方法」：雑種成犬を用い、isolated gracilis muscle model (Harris, 1986) を作成し、以下の群について検討した。再灌流障害群(B群 n=10)：5時間阻血の後、再灌流をしたもの。治療群(C群 n=10)：5時間阻血の後、CoQ₁₀ を投与(再灌流5分前に10mg/kg i. V, 再灌流開始時10mg/kg i. a)し、再灌流したもの。A群(n=10)は muscle model 作成のみのものとした。再灌流後30分で採取した筋組織につき ESR 装置(JES-FE, 日本電子)による free radical 測定を行い、組織障害程度の判定を Evans blue 染色法により行い、障害を受けた細胞数の割合を%で表した。また pH-Meter(SCHOTT-GERAETE, Model CG 822, W. Germany)を用いて gracilis 筋表面 pH 測定を行い、同時に局所静脈 CPK 値を測定した。

「結果」：ESR intensity 値はA群では 0.23 ± 0.06 , B群では 0.55 ± 0.19 であった。C群は 0.30 ± 0.04 でB群と比し有意に($P < 0.01$)低下した。筋表面 pH はコントロール群(A群)では 7.39 ± 0.06 と推移した。阻血後5時間では MSpH は 7.39 ± 0.06 から 6.0 ± 0.01 に低下したが、再灌流後30分間、C群はB群に比し有意に($P < 0.01$)上昇し 7.16 ± 0.06 と良好に回復した。筋細胞障害率はC群では $37.8 \pm 5.0\%$ とB群($56.7 \pm 3.6\%$)に比し、有意に($P < 0.01$)少なかった。筋細胞障害率と ESR intensity との相関係数は $R = 0.8757$ ($P < 0.001$)であり、又、筋細胞障害率と MSpH との相関係数は $R = -0.8317$ ($P < 0.01$)であり、それぞれ充分な相関関係が得られた。ESR intensity 値と MSpH も同様に相関係数は $R = 0.7106$ ($P < 0.001$)と良好な相関関係が得られた。血清 CPK 値の再灌流5分後、及び30分後の値はB群では 595 ± 182 IU/L から 1356 ± 519 IU/L に著明に上昇したが、C群では 533 ± 132 IU/L から 847 ± 381 IU/L へと上昇は認めたがB群に比し有意にその上昇は抑制され、これはA群と同様な推移を示し良好な結果を得られた。

MNMS における free radical の関与を ESR による測定で今回初めて直接証明し、CoQ₁₀ の free radical 産生抑制ならびに組織障害抑制効果を定量的に証明した。また筋表面 pH 測定は、筋組織障害程度の定量的判定に有用で、臨床応用可能と考えられる。

論文審査の結果の要旨

申請者は心筋等で精しく調べられている虚血後再灌流による重篤な障害について、特にフリーラジカル生成との関係に注目し、骨格筋に於いても同様の知見を得るべく、以下の実験を行った。

雑種成犬の gracilis muscle を用い、一方の下肢のそれを阻血、他方を control(A)として、5時間阻血後再灌流したもの(B)、同じく阻血後再灌流直前および開始時に Coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀) を投与したものの(C) (夫々10例)に分類した。これらについて筋表面 pH を阻血前、再灌流開始時、5分、15分、30分後に、また血清中クレアチン磷酸キナーゼ(CPK)値を5分、30分後に測定した。更に再灌流後30分で採取した組織断片の -150°C での ESR 測定を行い、Evans-blue 染色法による組織障害程度の判定結果を基に、夫々の測定結果を比較検討した。

その結果① ESR 信号強度はB群では増大、C群では control 値(A群)に近いこと、②虚血による筋表面 pH 値の低下の再灌流時の回復度がB、C両群で有意の差異があること、③ラジカル捕捉剤 CoQ₁₀ が障

害回復に有効であることは ESR、pH、CPK 値からも明確であること、が判明した。

以上の成果は従来骨格筋についての研究が乏しいことや、pH 測定 of 組織障害度判定への有用性、また海外での反響も多い研究であること等高く評価された。

以上の発表に対し以下の質疑がなされた。

- ①gracilis muscle を切出して用いた理由
- ②阻血時間を 5 時間にした理由及び最長阻血可能時間
- ③control 群のとり方について
- ④CoQ 10 を用いた理由と他の捕捉剤使用の可能性
- ⑤CPK 値の測定結果及び control 群での変動の理由
- ⑥ESR 測定を再灌流後より早い時間及び数段階に分けて行うことの可能性
- ⑦control 群における ESR で検出されるラジカル種について
- ⑧CoQ 10 投与(C)群についての測定値間の相関及び B、C 両群を併せて解析することの可能性

これらの質問に対し申請者の解答は概ね適切であり、問題点も充分理解しており、博士（医学）の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。また、この研究分野の最近の進歩により ESR 信号に寄与している物質を酸素フリーラジカルと判定するのは簡単ではなく、この論文のタイトルも現時点では

“Effect of CoQ10 on the reperfusion injury of skeletal muscle ischemia. A possible mechanism of free radical injury.”

とすべきものであろうとの指摘が一審査委員からなされた。

論文審査担当者	主査	教授	南	方	陽				
	副査	教授	中	野	稔	副査	教授	馬	場 正 三
	副査	助教授	植	松	俊 彦	副査	助教授	小	林 明