



## EFFECTS OF PROPRANOLOL AND DILTIAZEM ON CARNITINE DERIVATIVES AND ACYL CoA IN ISCHEMIC MYOCARDIUM

|       |                                                                                                               |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| メタデータ | 言語: Japanese<br>出版者: 浜松医科大学<br>公開日: 2014-10-23<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者: 神谷, 純<br>メールアドレス:<br>所属: |
| URL   | <a href="http://hdl.handle.net/10271/1291">http://hdl.handle.net/10271/1291</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 | 医博論第 14号                                                                                                                                             | 学位授与年月日 | 昭和61年 7月18日 |
| 氏 名   | 神 谷 純                                                                                                                                                |         |             |
| 論文題目  | EFFECTS OF PROPRANOLOL AND DILTIAZEM ON CARNITINE DERIVATIVES AND ACYL CoA IN ISCHEMIC MYOCARDIUM<br>(虚血心筋内カルニチン誘導体及びアシル CoA に及ぼすプロプラノロール、デルチアゼムの影響) |         |             |

医学博士 神谷 純

## 論文題目

### EFFECTS OF PROPRANOLOL AND DILTIAZEM ON CARNITINE DERIVATIVES AND ACYL CoA IN ISCHEMIC MYOCARDIUM

(虚血心筋内カルニチン誘導体及びアシルCoAに及ぼすプロプラノロール、デルチアゼムの影響)

## 論文の内容の要旨

＜研究目的＞ 近年、虚血心筋に対する高遊離脂肪酸 (FFA) 血症の有害作用が注目されており、その機序の1つとして、FFAの酸化過程における中間代謝産物である長鎖アシルCoA (L-ACoA) 及び長鎖アシルカルニチン (L-AC) の関与が指摘され、FFAのミトコンドリア内への輸送に必須の物質であるカルニチンの役割が注目されている。

本研究は、心筋虚血時の心筋内カルニチン代謝に及ぼすプロプラノロール ( $\beta$ -遮断剤) 及びデルチアゼム (Ca拮抗剤) の影響を明らかにする目的で、実験的冠結紮犬を作成し、心筋内遊離カルニチン (F-C)、L-AC、L-ACoA、ATP及び心室性不整脈を測定し、対照群、プロプラノロール群、デルチアゼム群の3群で比較検討した。

＜方法＞ 体重8～15kgの雑種成犬22頭をベントバルビタール (30 mg/kg) 麻酔後、人工呼吸下で左第4、第5肋間にて開胸し、左冠動脈前下行枝を第1対角枝が分枝する直下にて結紮した。プロプラノロール群は冠動脈結紮10分前から、プロプラノロール 0.2 mg/kg/min を5分間投与し、またデルチアゼム群は同様にデルチアゼム 0.1 mg/kg/min を5分間投与した。一方、対照群には、生理食塩水を投与した。心電図は第II誘導を連続記録し、発生する心室性不整脈をLown & Wolfの重症度分類を参考にしてスコア化し、5分毎に発生した心室性不整脈の最大スコア値を各実験犬毎に分析し、その平均スコアを検討した。各群にて、結紮40分後に心臓を速やかに摘出し、虚血部心筋と非虚血部心筋を液体窒素にて凍結し、検体とした。心筋内カルニチンは、各分画に分離後、Marquisらの酵素法で、L-ACoAは、Veloso and Veechの方法で、ATPはLamprecht and Trautsholdの方法で測定した。

＜結果＞ ①対照群の虚血部心筋内F-Cは632 nmol/gと、非虚血部の1072に比して有意に減少し、L-ACは458 nmol/g、L-ACoAは31.2 nmol/gと非虚血部の331、19.4に比しいずれも有意に高値を示した。

②プロプラノロール群の、虚血部心筋内F-Cは、853と対照群に比し減少が抑制される傾向を、L-ACoAは25.2と対照群に比し、増加が有意に抑制された。L-ACは461と対照群に比し有意差を認めなかった。

③デルチアゼム群の、虚血部心筋内F-Cは986と対照群に比し有意に減少が抑制され、L-ACは365と対照群に比し有意に増加が抑制された。L-ACoAは、31と対照群に比し有意差を認めなかった。

④虚血部心筋におけるATPの減少は、プロプラノロール群、デルチアゼム群のいずれも対照群に比し、有意に抑制された。

⑤虚血による心室性不整脈の平均スコアは、15分、30分、40分において、プロプラノロール群、デルチアゼム群の、いずれも対照群に比し有意に減少した。

＜考案＞ 現在、プロプラノロールの虚血心筋保護作用は、主として、 $\beta$ 遮断作用による心拍数、心収縮力の抑制、血圧低下、心仕事量の低下など、心筋酸素需要を減少させることによると考えられている。また、デルチアゼムの虚血心筋保護作用は、主として、本剤による冠動脈スパスムの予防、末梢血管抵抗の低下、心収縮力抑制作用などによるものと考えられている。しかし、プロプラノロール及びデルチアゼムの虚血心筋における脂肪酸代謝に及ぼす影響についての報告は少なく、プロプラノロールによる虚血心筋FFAとり込みの抑制 (Opie)、デルチアゼムによる虚血部心筋FFAの減少 (Bing)、ベラパミルによる心筋FFAとり込みの抑制 (Masters) などの報告があるが、心筋内カルニチン代謝に関する報告はほとんどな

されていない。

今回の成績で、虚血部心筋内のL-ACoAの蓄積がプロプラノロールで抑制されたこと、デルチアゼムが、虚血部のF-Cの減少とL-ACの蓄積を抑制したことより、プロプラノロール及びデルチアゼムが虚血心筋において脂肪酸-カルニチン代謝の改善に関与している可能性が示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

血中遊離脂肪酸の急激かつ異常な増加は虚血心筋で重症不整脈を生じさせることが分かっている(Kuri-enら、1971)。Shugら(1978)、Katzら(1981)によると、虚血心筋では遊離カルニチン(F-C)が減少し、脂肪酸酸化中間体が増加している。これはNADH/NAD比が上昇することにより脂肪酸酸化が抑えられ、長鎖アシルカルニチン(L-AC)と長鎖アシルCoA(L-ACoA)が蓄積していることを意味すると考えられる。一方、 $\beta$ -遮断薬であるプロプラノロール(P)は脂肪組織の脂肪分解を抑制し、血中遊離脂肪酸(FFA)を減少させ、心筋代謝を改善し、急性虚血心筋で梗塞領域を縮小させること、また、Ca拮抗薬であるデルチアゼム(D)も虚血心筋に保護効果をもつことが知られている。

本研究では、虚血心筋のATP、F-C、L-AC、L-ACoAの各濃度にPとDがどのような影響を与えるかが調べられている。

方法としては、雑種成犬を用い、人工呼吸下に開胸し、左冠状動脈前下行枝を第一対角枝が分枝した直下に結紮した。実験群は対照群、P群、D群の3群である。薬剤投与はそれぞれPが0.2 mg/kg/分、Dが0.1 mg/kg/分の速度で5分間静脈内投与で行われた。心電図は第Ⅱ誘導を持続的に記録、結紮後40分で心臓を摘出した。その梗塞部と正常部を液体窒素温度に冷却・凍結する。

それらについてATP、F-C、L-AC、L-ACoAのそれぞれを定量した。ATPはヘキソキナーゼ・グルコース6-リン酸デヒドロゲナーゼ法で、F-Cはカルニチンアセチルトランスフェラーゼ法で定量した。L-ACとL-ACoAはアルカリ加水分解後それぞれF-C、CoAとして定量した。CoA量はカルニチンアセチルトランスフェラーゼ・クエン酸シンターゼ・リノゴ酸デヒドロゲナーゼ法(Velosoら、1974)で測定した。

このような方法により、ATP、F-C、L-AC、L-ACoAの組織濃度が測定された。その結果、虚血心筋においてATPとF-Cは減少し、L-ACとL-ACoAは増加することが認められた。

PとDはいずれも虚血心筋におけるATPとF-Cの減少を抑制するのが認められた。またPは虚血部位でのL-ACoAの増加を抑制すること、Dは虚血部位でのL-ACの増加を抑制することが分かった。さらにまた、Lown & Wolfのグレーディング・システムによる心室性不整脈の平均スコアは、15分、30分、40分においてP群、D群のいずれも対照群に比し減少した。従って、PとDは虚血心筋のカルニチン代謝に対して保護効果をもつことが考えられる。以上のように本研究は虚血心筋に対するPとDの影響を調べた従来の研究をさらに一步深めたものであり、その貢献は十分な評価に値するものである。

また、次のような点に関し、質疑がなされた。

1. F-C、ATP、L-AC、L-ACoAの測定法
2. PとDをえらんだ理由
3. 心筋以外の組織におけるカルニチン代謝
4. カルニチン減少量とL-AC、L-ACoA増加量の関係
5. 心拍数と心室性不整脈の関係
6. 虚血後の時間と心室性不整脈のスコア
7. 統計処理

これらの質疑に対する申請者の応答はおおむね適切であった。

以上から本論文は医学博士の学位論文としてふさわしいものと全委員が一致して判定した。

|         |    |            |    |             |
|---------|----|------------|----|-------------|
| 論文審査担当者 | 主査 | 教授 藤 田 道 也 |    |             |
|         | 副査 | 教授 五十嵐 良 雄 | 副査 | 教授 中 島 光 好  |
|         | 副査 | 教授 一 瀬 典 夫 | 副査 | 助教授 原 田 幸 雄 |