



Effects of L-carnitine and Verapamil on myocardial carnitine concentration and histopathology of Syrian hamster BIO14.6

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 (Ja): キーワード (En): 作成者: 山下, 哲生 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1297

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 20号	学位授与年月日	昭和62年 2月 6日
氏 名	山 下 哲 生		
論文題目	Effects of L-carnitine and Verapamil on myocardial carnitine concentration and histopathology of Syrian hamster BIO14.6 (心筋症ハムスターBIO14.6 の心筋カルニチン濃度と病理組織学的変化に対する L-カルニチン及びベラパミルの影響)		

Effects of L-carnitine and Verapamil on myocardial carnitine concentration and histopathology of Syrian hamster BIO 146.

(心筋症ハムスター BIO 146 の心筋カルニチン濃度と病理組織学的変化に対する L-カルニチン及びベラパミルの影響)

論文の内容の要旨

＜研究目的＞ 実験的心筋症動物において脂肪酸代謝の障害、更には心筋内脂肪酸代謝に重要な役割を有するカルニチンの動態について、興味ある成績がいくつか報告されている。本研究は、心筋症を自然発症する BIO 146 ハムスターを用い、心筋内カルニチンの病態を生化学的及び病理組織学的に検討するとともに、これらに対する L-カルニチン(以下 Lc) 及びベラパミル(以下 Ve) 投与の影響について検討した。

＜材料・方法＞ 対照群として BIO 146 ハムスター(以下 BIO) と Golden healthy hamster をかけあわせた第一世代 F1 を、心筋症群として BIO 146 ハムスターを用い、BIO 群を更に(1)生食投与群(以下 Sa 投与群)(2)Lc 投与群、(3)Ve 投与群の 3 群に分類した。なお BIO 群は、いずれも 20 日齢より 70 日間、(1)Sa 群には、生食 1 ml を、(2)Lc 群には、L-カルニチン 300 mg/kg を、(3)Ve 群には、ラパミル 0.5 mg を連日腹腔内に投与した。各群とも薬剤投与 70 日後に心臓を摘出し、心筋内 Free carnitine(以下 Fc)、Short chain acylcarnitine(以下 Short Ac)、Long chain acylcarnitine(以下 Long Ac)、Total carnitine(以下 Tc)を測定した。病理組織学的には、心臓中央で、水平断した H-E 染色標本を作製し、60 倍に拡大した写真より、壊死心筋巣、線維化巣、石灰沈着巣の面積並びに、断面の心筋総面積を、画像解析装置を用いて計測した。Sa 群、Lc 群、Ve 群の各群間で、各病変面積の断面総面積に対する比率を比較検討した。なお統計学的有意差の検定には、Student's t-test を用いた。

＜結果＞ (1)BIO の心筋内 Fc は、 287.0 ± 26.0 n mole/g wet tissue、Short Ac は 197.0 ± 56.0 、Tc は 667.6 ± 136.4 と、F1 の 384.8 ± 83.8 、 425.2 ± 54.8 、 $1,023.6 \pm 81.4$ に比していずれも有意に低値を示した。(2)(a)Lc 投与群では、心筋内 Fc は 623.6 ± 138.4 、Short Ac は 246.2 ± 40.7 、Tc は $1,022.2 \pm 140.6$ と、Sa 投与群の 320.9 ± 50.7 、 164.8 ± 61.0 、 707.1 ± 80.4 に比していずれも有意に高値であった。Lc 投与群の血漿 Fc は 23.9 ± 4.8 n mole/ml と、Sa 投与群の 12.8 ± 1.8 に比して有意に高値であった。(b)Ve 投与群では、心筋内 Fc は 463.0 ± 118.0 、Tc は 822.6 ± 128.2 と、Sa 投与群に比して有意に高値であった。Ve 投与群の血漿 Fc は 13.4 ± 3.0 、Sa 投与群との間に有意の差を認めなかった。(3)病理組織学的評価 変性心筋面積/総心筋面積は、Lc 投与群で 2.70 ± 0.68 、Ve 投与群では 0.44 ± 0.23 と Sa 投与群の 8.18 ± 0.66 に比していずれも有意に減少した。総心筋面積に対する(a)壊死心筋巣、(b)線維化巣、及び(c)石灰沈着巣の各面積比は、Lc 投与群、Ve 投与群において、Sa 投与群に比していずれも有意に減少した。

＜考案＞ Jasmin、Rouleau らは、すでにベラパミルが、心筋症 hamster の心筋症進展を阻止することを報告している。今回の成績で BIO の心筋内 Fc、Short Ac、及び Tc の有意の減少を認めたが、血漿中の Fc は BIO と F1 の間に有意の差を認めなかった。このことから BIO における心筋内カルニチン誘導体の減少は、肝臓におけるカルニチンの合成障害ではなく、心筋へのカルニチンの transport に何らかの障害が存在することが推論された。BIO の心筋内カルニチン代謝の障害が Lc 及び Ve 投与により改善され、病理組織学的にも心病変の明らかな改善が認められたことは、本症の病態において、心筋内カルニチン代謝障害の関与を示唆するものであり、これら薬剤が、心筋症治療薬としての有用性を示唆するものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究は特発性心筋症のモデル動物シリアンハムスターBIO14.6を用いて心筋内カルニチン濃度と心筋の病理変化及びカルニチン、ベラパミルの投与がそれらに与える影響について調べている。

従来、BIO14.6の心筋では脂肪酸酸化の低下(Kakoら、1974)、カルニチン濃度の減少(HOPPELら、1982、Yorkら、1983)が報告されてきた。また、カルニチン投与が全身性カルニチン欠損症患者の心機能を改善することが知られている。しかし、Yorkら(1983)によるとBIO14.6でカルニチンの経口投与では心筋内カルニチンを増加させない。

申請者らは今回カルニチン、ベラパミルの投与方法として腹腔内投与を用いた。カルニチンについては遊離・短鎖アシル、長鎖アシル各カルニチンを分別定量した。病理組織については3種類の染色法により壊死・線維化・石灰沈着の各領域を染め出し、イメージアナライザー法で全体に対する各領域の割合を算出した。

以上の実験の結果、1) 遊離カルニチン、短鎖アシルカルニチン、総カルニチンの心筋内濃度はBIO14.6で対照群(正常ハムスター)より低下しているが、2) BIO14.6にカルニチンを投与した実験群では生理食塩水を投与した対照群(BIO14.6)より増加していた。また、3) BIO14.6にベラパミルを投与した場合、遊離カルニチンと総カルニチンの増加が観察された。4) 血漿の遊離カルニチンもカルニチン投与群は対照群に比し高値を示した。

組織検索の結果、1) BIO14.6にカルニチンを投与することにより、障害領域の全体に占める割合は線維化巣と石灰化巣において対照群より低下していることが認められた。また、2) ベラパミル投与によっても同様の知見が得られた。

以上のように、本研究は特発性心筋症のモデルであるシリアンハムスターBIO14.6においてカルニチンないしベラパミルの投与が心筋内総カルニチン濃度を増加させ、また、病理組織学的障害の縮小をもたらしたことを見出した点で、従来の研究をさらに一歩進めたものである。

また、以下の諸点について試問がなされた。

1. 心筋症とは
2. 心筋症の成因
3. プロスタグランジンの関与
4. カルニチン輸送系とベラパミルの作用
5. 罹患心筋のマーカー
6. カルニチンとベラパミルの投与経路
7. 横紋筋の障害

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であることを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 阪口 周吉 副査 教授 中島 光好

副査 助教授 原田 幸雄 副査 講師 長瀬 光昌