HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

Rate of the High-energy Phosphante Metabolism in the Reperfused Heart －Effects of propranolol and diltiazem－

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 岡山, 義美 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/981

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　１２８号	学位授与年月日	平成　４年　３月２６日
氏　　名	岡　山　義　美		
論文題目	Rate of the High-energy Phosphate Metabolism in the Reperfused Heart – Effects of propranolol and diltiazem – (再灌流心における高エネルギー燐酸代謝速度—プロプラノロールとジルチアゼムの効果—)		

医学博士　岡　山　義　美

論文題目

Rate of the High-energy Phosphate Metabolism in the Reperfused Heart
-Effects of propranolol and diltiazem-
(再灌流心における高エネルギー燐酸代謝速度－プロプラノロールとジルチアゼムの効果－)

論文の内容の要旨

【目的】

従来、虚血時の心筋代謝研究において、高エネルギー燐酸代謝の検討には主としてATP、クレアチン燐酸(PCr)の定量がなされてきた。しかし、近年、心筋の高エネルギー燐酸代謝におけるPCrからATPへの燐交換速度〔Flux(PCr→ATP)〕とPRP(Development Pressure×Beating Rate)との関連が注目されるようになった。今回、我々はラット灌流心に対し虚血・再灌流を行い、^{31}P-NMRによる飽和移動法を用いてflux(PCr→ATP)、flux(Pi→ATP)(Pi:無機燐）を測定し、再灌流時における心筋の燐酸代謝を検討した。さらに再灌流障害に対しβ－遮断薬(propranolol)とカルシウム拮抗薬(diltiazem)投与時のfluxとPRPとの関係について検討した。

【方法】

1）ウィスター系ラットの摘出心をランゲンドルフ法により灌流し、左室内に挿入したラテックス製バルーンによりDP（左室発生圧）、BR（心拍数）を測定しPRPを求めた。

2）PRPを18.0×10^{3}に調節、40分灌流後15分間虚血とし、その後60分間再灌流した。propranolol群(n＝6）とdiltiazem群(n＝6）は虚血前40分間と再灌流後60分間において薬剤を投与した。心機能及び^{31}P-NMRの測定は虚血前30分間と再灌流後30分～60分において行った。

3）^{31}P-NMR法は45°パルスを1秒間隔で200回照射し、それを積算することによりシグナルを求め、γ-ATPピークに飽和パルス照射時のPCrとPiピークから飽和後のシグナルを測定した。

4）ATP、PCrとPi濃度は外部基準(HMPA)ピークを100U(units)とし、各々のシグナル強度と比較することにより測定した。

5）flux(PCr→ATP)、flux(Pi→ATP)をUgurbil等の方法より求めた。

6）データはmean±SEで示した。有意差は5％の危険率をもって判定した。

【結果】

1）flux(PCr→ATP)/PRPは再灌流時に$1.92\pm0.03\times10^{-3}$と虚血前の$1.91\pm0.05\times10^{-3}$に比し有意差を認めなかった。このflux(PCr→ATP)/PRPはpropranolol投与により$2.00\pm0.26\times10^{-3}$、diltiazem投与により$2.38\pm0.22\times10^{-3}$といずれも有意な変化を認めなかった。

2）flux(Pi→ATP)/PRPは再灌流時に$0.36\pm0.07\times10^{-3}$と虚血前の$0.70\pm0.14\times10^{-3}$に比し有意に低下し、flux(Pi→ATP)/PRPはpropranolol投与により$0.70\pm0.08\times10^{-3}$、diltiazem投与により$1.02\pm0.23\times10^{-3}$といずれも有意に低下の抑制がみられた。

【考察】

1988年、Neubauer等は^{31}P-NMR飽和移動法を用いCK(creatine kinase)による燐交換速度〔flux(PCr→ATP)〕が再灌流時にPRPと正の相関があることを報告した。しかしミトコンドリアと解糖系でのATP産生を反映するPiからのATP産生速度〔flux(Pi→ATP)〕は心筋における主要なエネルギー供給源であるにもかかわらず心機能との関連についての検討はなされていない。今回、我々は虚血・再灌流時におけるflux(PCr→ATP)及びflux(Pi→ATP)を同時に測定し、これらとPRPとの関係を検討した。Flux(PCr→ATP)/PRPは再灌流後やpropranolまたはdiltiazemを投与した場合でも有意な変動を認めなかった。しかし、flux(Pi→ATP)/PRPは再灌流時において有意に低下し、この低下はpropranolやdiltiazemの投与により改善が認められた。

以上よりflux(PCr→ATP)はPRPとよい相関を示しPCrからATP産生が心収縮時のエネルギー供給

において重要な役割を演じていると考えられる。また、flux(Pi→ATP)は心筋の再灌流により障害され、この障害は propranolol や diltiazem 投与により改善したことから、再灌流時には Pi から ATP 産生の障害が存在し、この障害が propranolol、diltiazem により改善することが示唆された。

論文の審査の結果の要旨

従来、心筋代謝研究において、高エネルギー燐酸代謝の検討は主として ATP、PCr（クレアチン燐酸）の定量によりなされてきた。しかし、心筋の虚血・再灌流による心機能の低下と燐酸代謝についての直接の関係についての検討は少ない。近年、心筋の高エネルギー燐酸代謝における PCr から ATP の燐交換速度〔flux(PCr→ATP)〕と PRP（左室発生圧×心拍数）との関係が注目されている。

そこで申請者はラット灌流心に対し虚血・再灌流を行い、^{31}P−NMR による飽和移動法を用いて再灌流開始後30〜60分における flux(PCr→ATP)、flux(Pi→ATP)(Pi:無機燐）を測定し心機能との関係を検討した。さらにβ−遮断薬(propranolol)とカルシウム拮抗薬(diltiazem)の効果も同時に検討した。

審査委員会においても申請者の口頭発表及び論文内容等の審査の結果、以下の点を明らかにしたことが研究結果として認められた。

1）flux(PCr→ATP)は PRP との正の相関(r=0.72)を示した。この関係を flux(PCr→ATP)/PRP で評価すると再灌流時に$1.92\pm0.03\times10^{-3}$ と虚血前の$1.91\pm0.05\times10^{-3}$ に比し有意差を認めなかった。この flux(PCr→ATP)/PRP は propranolol 投与により$2.00\pm0.26\times10^{-3}$、diltiazem 投与により$2.38\pm0.22\times10^{-3}$ といずれも有意な変化を認めなかった。

2）flux(Pi→ATP)は PRP と虚血前において正の相関(r=0.70）を示した。

3）flux(Pi→ATP)/PRP は再灌流時に$0.36\pm0.07\times10^{-3}$ と虚血前の$0.70\pm0.14\times10^{-3}$ に比し有意に低下し、flux(PCr→ATP)/PRP は propranolol 投与により$0.07\pm0.08\times10^{-3}$、diltiazem 投与により$1.02\pm0.23\times10^{-3}$ といずれも有意に低下の抑制がみられた。

以上の結果より従来の flux(PCr→ATP)と PRP との関係に加えて虚血前後における flux(Pi→ATP)と PRP との関係を明らかにし、再灌流障害に対し心筋保護効果を持つ propranolol や diltiazem を投与した時に flux と PRP との関係をどのように変化させるかという点を明らかにしたことは、評価に値するものと判断された。

さらに、次のように問題が指摘されて、質疑が交わされた。

1．虚血時間をなぜ15分間にしたのか
2．この実験系では通常の灌流状態において ischemic な状態になっていないか
3．^{31}P−NMR の測定になぜ30分間を要したのか
4．飽和パルス照射後のPCrピークとして検出される分は心筋細胞内でどのように存在しているのか
5．今回の実験で propranolol と diltiazem を用いたのはなぜか。また再灌流心筋の保護効果のメカニズムはどのようなものか
6．flux(PCr→ATP)と PRP が coupling を示すのはなぜか
7．flux(Pi→ATP)と PRP が coupling を示すのはなぜか。また再灌流時においてこの coupling がみられないのはなぜか
8．研究の結果は臨床の立場においてどのような意味を持つのか
9．今回用いた方法は他の評価法と比較してどのような特徴を持つのか
10．虚血・再灌流を通じて ATP と PCr 濃度および flux(Pi→ATP)、flux(Pi→ATP)を測定しないと実験として用いた系における高エネルギー燐酸代謝の全体像が見ないのではないか

以上の点について、申請者の応答は概ね適切であった。

そこで審議した結果、本審査委員会は本論文が博士（医学）の学位授与に値する内容を備えているものと全員一致で判定した。

論文審査担当者　主査　教授　中野　稔
副査　教授　市山　新　　副査　教授　中島光好
副査　教授　原田幸雄　　副査　助教授　青木克憲