

氏 名	澤田 規
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士乙第 405号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成26年 3月10日
学位論文題目	プロプラノロールの虚血・再灌流時心筋透析液ミオグロビン濃度に及ぼす影響
審査委員	主査 教授 松浦 博 副査 教授 岡村 富夫 副査 教授 縣 保年

## 論文内容要旨

*整理番号	409	(ふりがな) 氏名	さわだ ただし 澤田 規
学位論文題目	プロプラノロールの虚血・再灌流時心筋透析液ミオグロビン濃度に及ぼす影響		
<p><b>【目的】</b>  <math>\beta</math> 受容体遮断作用を有するプロプラノロールは心筋虚血疾患の予防薬として使用されているが、冠動脈を閉塞解除する急性心筋虚血梗塞とその後の再灌流傷害の実験において虚血・再灌流後の心筋逸脱物質流出が非投与群に比べて減少し、心筋保護作用もあることが報告されている。これは <math>\beta</math> 受容体遮断作用による心拍数減少により虚血中のエネルギー消費節約効果と考えられ、主として心筋虚血時に出現する。一方、摘出灌流心や細胞単離心筋細胞を用いた低酸素や低灌流による細胞傷害の研究において心拍数に関連しない保護効果も示唆され、再灌流時にも保護効果が期待できる。しかしながら <i>in vivo</i> 実験系では虚血と再灌流時傷害を分けて解析できなかつたため、再灌流時の効果については十分に検討されていない。今回、<i>in vivo</i> における急性心筋虚血・再灌流時の心筋細胞傷害をプロプラノロールがそれぞれどのように修飾するのかについて心臓マイクロダイアリシス法を用いて検討した。</p> <p><b>【方法】</b>  心臓マイクロダイアリシス法をラット心臓に用いて、30 分間の冠動脈閉塞と解除後 60 分間の心筋透析液を 15 分毎にサンプリングし、その透析液中の心筋逸脱ミオグロビン濃度を細胞傷害の指標とし、以下の条件下で測定・解析した。プロプラノロールの虚血・再灌流時の透析液ミオグロビン濃度応答への影響を調べる目的で虚血 30 分前にプロプラノロール (投与なし: vehicle 群(n=6)、<math>2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}</math>: pro (2)-pre 群(n=6)、<math>5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}</math>: pro (5)-pre 群(n=6)) をボラス投与し、またプロプラノロールの再灌流時透析液ミオグロビン濃度応答に対する影響を調べる目的で再灌流 3 分前にプロプラノロール (<math>5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}</math>: pro(5)-post 群(n=6)) をボラス投与し、さらに洞房結節のペースメーカー細胞を介して徐脈作用を誘導するザテブラジンの虚血・再灌流時の透析液ミオグロビン濃度応答に対する影響を調べる目的で虚血 30 分前にザテブラジン (<math>0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}</math>: zat-pre 群(n=6)) をボラス投与し、それぞれに対して冠動脈閉塞解除時の透析液ミオグロビン濃度を測定した。有意差検定は二元配置分散分析(反復測定)および Tukey-Kramer test を適宜用いて行い、<math>P &lt; 0.05</math> を有意とした。</p> <p><b>【結果】</b>  冠動脈の閉塞により vehicle 群の心拍数の増加が出現し、その後の冠動脈閉塞を解除しても著明な変動は見られなかつた。pro(2)-pre 群、pro(5)-pre 群では虚血時および再灌流時の心拍数は vehicle 群と比較して投与量依存性に減少した。zat-pre 群において虚血時および再灌</p>			

流時の心拍数は vehicle 群に比して減少していた。平均血圧は冠動脈閉塞により下降したが、その後の解除では変動は見られず、vehicle 群、pro(2)-pre 群、pro(5)-pre 群、zat-pre 群の群間に有意差は認められなかった。また、冠動脈閉塞によりすべての群で経時的に透析液ミオグロビン濃度が上昇し、その後の冠動脈閉塞の解除でさらに急峻な上昇が起き、以後は漸減した。pro(2)-pre 群、pro(5)-pre 群において虚血および再灌流に伴う透析液ミオグロビン濃度の上昇は認められたが、vehicle 群と比較して投与量に依存して有意に抑制された。プロプラノロールの再灌流直前投与(pro(5)-post 群)において再灌流に伴う透析液ミオグロビン濃度上昇は vehicle 群に比較して有意に抑制された。ザテブラジンによる虚血・再灌流時の透析液ミオグロビン濃度上昇は vehicle 群と比して有意に抑制された。また、pro(2)-pre 群と zat-pre 群の虚血時における透析液ミオグロビン濃度応答に差は認められなかったが、再灌流時の濃度上昇は pro(2)-pre 群で有意に抑制されていた。

#### 【考察】

本研究では虚血時の透析液ミオグロビン濃度上昇の抑制と心拍数の減少がプロプラノロールの投与量に依存して出現しており、心拍数の減少による酸素消費量減少が起き、細胞傷害が抑制され、その結果細胞からのミオグロビン流出の抑制が引き起こされたと思われる。また洞房結節に直接作用するザテブラジン(zat-pre 群)では pro(2)-pre 群と同程度の心拍数減少が起き、さらに虚血時の透析液ミオグロビン濃度応答も同等であったことから、心拍数減少以外の作用機序は本研究の虚血モデルでは大きく関与していないことが考えられた。また、再灌流による透析液ミオグロビン濃度の急峻な上昇はプロプラノロールを投与した pro(2)-pre 群や pro(5)-pre 群において vehicle 群に比し抑制された。この再灌流時の透析液ミオグロビン濃度上昇は先行する虚血細胞傷害の影響を受けるが、再灌流直前の透析液ミオグロビン濃度に差がない zat-pre 群と pro(2)-pre 群において再灌流時の透析液ミオグロビン濃度が pro(2)-pre 群でより強く抑制されたこと、また再灌流直前の投与(pro(5)-post 群)でも再灌流時の透析液ミオグロビン濃度上昇が vehicle 群に比して抑制されたことから、プロプラノロールは再灌流傷害を直接抑制することが示唆された。

#### 【結論】

冠動脈閉塞ラットでプロプラノロールは虚血時傷害および再灌流時傷害にそれぞれ抑制効果を示した。しかしその作用機序は異なり、虚血時傷害には心拍数減少によるエネルギー消費節約効果が主として作用し、また再灌流時傷害には先行する虚血時傷害の影響を受けるものの、再灌流に伴う傷害への直接的な保護効果を有することが示唆された。

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。  
2. ※印の欄には記入しないこと。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	409	氏名	澤田 規
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p><math>\beta</math>-アドレナリン受容体阻害薬であるプロプラノロールは心筋虚血再灌流傷害に対して保護作用を発揮する。すなわち、実験的研究では、冠動脈結紮によって作製した虚血心筋を結紮解除により再灌流すると、細胞内酵素の冠血流中へ逸脱がおり、その量はプロプラノロールの虚血前投与により減少することが報告されている。しかし、この冠血流中の逸脱酵素を計測する方法では、プロプラノロールが、冠動脈閉塞時に発生する虚血傷害、もしくは血流再開時に発生する再灌流傷害のいずれに対して保護効果を発揮するのか、評価が困難であった。</p> <p>本研究は、ラットの拍動下左室心筋にマイクロダイアリス法を適用して、冠動脈閉塞時と解除時の心筋透析液ミオグロビン濃度を連続的に記録し、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. プロプラノロールは心筋の虚血傷害および再灌流傷害の両者に対して保護効果を有する。</li> <li>2. プロプラノロールの虚血傷害に対する保護効果は、主に<math>\beta</math>-アドレナリン受容体阻害作用を介するエネルギー消費節約効果による。</li> <li>3. プロプラノロールの再灌流傷害抑制効果は虚血傷害抑制効果と異なり、抗酸化作用や細胞膜安定化作用の関与が示唆される。</li> </ol> <p>本論文は、プロプラノロールの持つ心筋虚血・再灌流傷害に対する保護効果のメカニズムについて新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 599 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成26年1月31日)</p>			