

Title	実験的心筋硬塞における心筋ミトコンドリアの呼吸
Author(s)	森田, 慶治
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/29468">http://hdl.handle.net/11094/29468</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	森 田 慶 治 もり た よし はる
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 1 3 1 3 号
学位授与の日付	昭 和 4 2 年 1 2 月 2 2 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文名	実験的心筋硬塞における心筋ミトコンドリアの呼吸
論文審査委員	(主査) 教 授 山 村 雄 一 (副査) 教 授 山 野 俊 雄 教 授 萩 原 文 二

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目 的〕

病的状態にある心筋の代謝異常は興味ある研究課題の一つである。著者は心筋硬塞における心筋の酸化の磷酸化機能の変化を知ると共に、その異常の発生機作を追求する目的で実験的研究を行なった。

#### 〔方法ならびに成績〕

雑種成犬49頭を用いた。ペントバルビタール静注麻酔後、1群は開胸して左冠動脈回旋枝を結紮して、実験的心筋硬塞を作製した。心筋硬塞の発生および経過を心電図で追跡しながら、冠閉塞後15分、30分または60分で心臓を摘出し、それぞれの左室硬塞部位および非硬塞部位から心筋を採取した。冠閉塞以外の方法による虚血心筋を作製するため、他に3群の犬を用意し、1群は股動脈から脱血して心電図に虚血性変化を認めてから60分で搏動心を摘出して左室心筋を採取し、他の1群は無処置で心臓摘出後直ちに搏動を止めて38°Cの生理的食塩水中に60分間静置したのち左室心筋を採り、残る1群は同様に生理的食塩水中にある心臓に電気刺激を与えて60分間搏動させたのち左室心筋を採取した。以上の各群の対照群として、無処置で直ちに摘出した左室心筋を用いた。

各群心筋をホモジナイズし、分画遠沈法によって型の如くミトコンドリア分画を得た。マニトール、塩化カリウムおよびEDTAを含む磷酸カリウム緩衝液(pH7.4)を反応液としてミトコンドリア懸濁液を加え、回転式白金電極を備えた自記酸素消費計にかけた。グルタミン酸、コハク酸または $\alpha$ ケトグルタル酸を基質として、既知量のADPを添加しつつpolarographicにミトコンドリア呼吸を測定した。描記された呼吸曲線からChance & Williamsの方法に従って、state 3およびstate 4の酸素消費速度、呼吸調節率およびADP/O比を計算した。

グルタミン酸を基質とした場合、硬塞部心筋から分離したミトコンドリアの酸素消費速度はstate 3

では正常対照と有意に異ならなかったが state 4 においては著明に増加し、これに伴って呼吸調節率は著るしく低下した。ADP/O 比はほとんど変動しなかった。同様の state 4 酸素消費速度の増加と呼吸調節率の低下は、脱血した心筋および摘出後電気刺激で搏動を続けた心筋において認められた。しかも state 3 酸素消費速度および ADP/O 比は硬塞部心筋と同様にほとんど変化を示さなかった。一方、硬塞心の非硬塞部心筋および摘出後無搏動で保った心筋ミトコンドリア呼吸には何ら変化が認められなかった。各群心筋ミトコンドリアにおけるこのような呼吸変化の様相はコハク酸または  $\alpha$  ケトグルタル酸を基質とした場合でも全く同様であった。

これらのことから、硬塞部心筋においてはミトコンドリアでの酸化的燐酸化の脱共軛が起ったこと、およびこの脱共軛は単に心筋虚血のみによって生じたものでなく、虚血下に搏動を続けた結果惹起されたものであることが示された。酸化的燐酸化の脱共軛は冠閉塞後15分ですでに認められ、その障害の程度は60分まで時間と共に増大した。また冠閉塞60分後の心筋では  $Mg^{++}$  賦活 ATPase 活性の上昇が認められた。

硬塞心筋の細胞上清を正常心筋ミトコンドリアに加えると、硬塞心筋ミトコンドリアに認められたと同様の酸化的燐酸化の脱共軛が発現した。従って、心筋硬塞においては心筋細胞内に早期からミトコンドリアの酸化的燐酸化の脱共軛をもたらす物質が産生され、または増量することが考えられる。この物質を生化学的に同定することは困難であるが、硬塞心筋と同様のミトコンドリアの脱共軛はまた正常心筋を30ミリ当量の  $Na^+$  存在下で呼吸させた時にも現われたことから、脱共軛機転の一つが心筋硬塞による心筋ミトコンドリア膜周辺の  $Na^+$  増加にある可能性も考えられた。これに対し、反応系に添加した  $K^+$ ,  $Mg^{++}$ , 血清アルブミンは硬塞心筋におけるミトコンドリアの酸化的燐酸化脱共軛を改善しなかった。

#### 〔総括〕

心筋硬塞における心筋エネルギー産生障害を知るため、冠動脈分枝を結紮した実験的心筋硬塞犬の心筋ミトコンドリアを分離し、polarographic に呼吸を測定して酸化的燐酸化機能の変化を調べた。

硬塞部心筋では冠閉塞15分後すでに酸化的燐酸化の脱共軛が認められ、時間と共に顕著になった。一方、冠閉塞60分後まで ADP/O 比はなお正常値を保った。

この脱共軛は非硬塞部位には及ばなかった。また心筋が単に虚血に陥っただけでなく、虚血状態のもとで一定時間搏動を続けた結果招来されたものであることを示す成績を得た。

心筋硬塞においては、虚血搏動によって生じた心筋細胞内の異常代謝物質が、速やかにエネルギー産生機構を障害する可能性が示された。

## 論文の審査結果の要旨

本論文は実験的心筋硬塞の硬塞部位に早期から酸化的燐酸化の脱共軛が起り、これが虚血下に心臓が搏動を続けた結果はじめて生じた変化であることを明示している。従来、心筋エネルギー産生機構に対する虚血の影響についてほとんど報告を見なかったので、本論文は心筋エネルギー代謝研究への新しい緒口を与えるものとする。