Osaka University Knowledge Archive

Title	遊離脂肪酸によるhypoxia灌流心の心筋slow action potential抑制作用
Author(s)	原田, 尚門
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33322
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【28】

氏名・(本籍)	原田尚門（はらだひさと）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 6001 号
学位授与の日付	昭和58年3月25日
学位授与の要件	医学研究科 内科系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**遊離脂肪酸によるhypoxia灌流心の心筋slow action potential抑制作用**
論文審査委員	(主査) 教授 岸本 進 (副査) 教授 阿部 裕 教授 田川 邦夫

論文内容の要旨

〔目　的〕

遊離脂肪酸は，グルコースと共に心臓における重要なエネルギー源である。一方，酸素供給が低下した場合には，種々の不整脈を誘発したり，心収縮力を低下させる事が報告されている。さらに，急性心筋梗塞初期に血中遊離脂肪酸が上昇し，その予後にも重篤な影響を与える可能性も示唆されている。しかし，低酸素時に遊離脂肪酸が心収縮を低下させる作用機序については，まだ明確にされていない。

心収縮が生じる為には，心筋細胞内のCa^{++}イオン濃度が上昇する必要がある。このCa^{++}イオン濃度の上昇には，slow channelを通じて心筋細胞外から流入するCa^{++}イオン（slow inward current）が引き金となる事はよく知られている（Ca-triggered Ca-release）。即ち，活動電位のプラトー相を形成しているslow inward currentは，心収縮において重要な役割を果たしていると言える。

そこで，低酸素時に，遊離脂肪酸がこのslow channelに影響を与えるか否かにつき，代表的な飽和脂肪酸であるパルミチン酸，及び不飽和脂肪酸であるリノール酸を用い検討を加えた。同時に心筋内ATP, ADP, AMP, 及びcreatine phosphate（CP）含量も測定した。

〔方法及び成績〕

① 心収縮に与える影響：

孵化後4～6日のヒヨコ摘出灌流心の心尖部にforce-displacement transducerを装着し，収縮力を測定した。収縮力の指標としては，発生張力の一次微分dT/dt を使用した。灌流液には Krebs-Henseleit 液を用い，K^{+}濃度は2.7mM，Ca^{++}濃度は1.8mMとした。Normoxiaは95％O_2－5％CO_2

の混合ガスで，hypoxiaは95%N_2—5%CO_2混合ガスで灌流液をbubblingし作製した（pH 7.4, 37℃）。灌流液中の基質として5.5mMグルコースを用い，アルブミン濃度は0.12mMとした。Normoxia時には，パルミチン酸（0.18mM，0.54mM及び0.72mM）は心収縮力に影響を及ぼさなかったが，hypoxia時には用量—作用関係を持って心収縮力を低下させた。

② Slow Action Potential（AP）と，それに伴う収縮に与える影響：

灌流液中のK^+濃度を25mMにすると，静止膜電位が—40mVまで脱分極しfast Na^+ channelが不活性化される。この状態では電気刺激を加えても活動電位も収縮も発生しない。続いてCa^{++}濃度を5.4mMに上昇させると，slow APとそれに伴う収縮が出現する。Slow APの記録は，hanging microelectrode法により行った。Hypoxia時にはslow APと，それに伴う収縮が抑制される。グルコースにパルミチン酸あるいはリノール酸を加えた群では，共にこの抑制をさらに顕著にした。グルコースを加えず，パルミチン酸単独にすると抑制はさらに強くなり，slow APと収縮は20分以内に完全に消失した。

③ 心筋内adenine nucleotides（ATP, ADP, 及びAMP）及びCP含量に与える影響：

心筋内ATP, ADP, 及びAMP含量は，高速液体クロマトグラフィーにて測定した。CP含量は，CPとADPをcreatine kinaseによりin vitroで反応させ，生成したATP量から算出した。対照群には基質としてグルコース（5.5mM）を用い，実験群はグルコースとパルミチン酸（0.54mM），グルコースとリノール酸（0.54mM），及びパルミチン酸単独の3群で，normoxiaまたはhypoxia灌流20分後の心筋につき検討した。Normoxiaでは，各群間に有意差は認められなかった。Hypoxiaではnormoxiaに比べ，対照群においてATP, CPが低下し，AMPは上昇した。パルミチン酸，またはリノール酸をグルコースに加えた群でも同様の変化が見られ，対照群に比し有意差は見られなかった。しかし，基質としてパルミチン酸のみを灌流した場合には，ATP, ADPさらに低下し，AMPはさらに上昇した。

〔総　括〕

パルミチン酸及びリノール酸は，normoxiaではslow APとそれに伴う収縮に影響を与えず，心筋内adenine nucleotides及び，CP含量にも変化を与えなかった。Hypoxia時には，パルミチン酸及び，リノール酸はともにslow APとそれに伴う収縮を対照群に比しさらに抑制した。即ち，hypoxia時の遊離脂肪酸による心収縮低下作用機序には，slow AP抑制が関与していると考えられる。著者らは，心筋slow channelのavailability（利用性）と収縮力の間に有意な相関がある事を既に報告した。このslow channelがavailableになるにはATPが必要だとの仮説がある。本実験に於て，hypoxia下に，グルコースと同時にパルミチン酸あるいは，リノール酸を灌流しても，心筋内adenine nucleotides及びCP含量には，グルコース単独群に比して有意な変化がなかった。

以上の実験結果から，hypoxia時における遊離脂肪酸の心収縮低下作用は，エネルギー産生系を介するよりは，むしを直接slow channelのavailabilityを低下させる結果である可能性が示唆される。

論文の審査結果の要旨

本研究はヒヨコの灌流心を用い心筋収縮性とslow action potentialに及ぼす遊離脂肪酸の影響を検討し，同時に心筋のアデニンヌクレオチドとクレアチン燐酸の変化を測定したものである。 Hypoxiaでは遊離脂肪酸は心筋収縮性を低下させslow action potential抑制を増強したが，これはエネルギー産生系を介するよりも膜自身に働きslow channelを抑制するためと考えられた。以上の成績は急性心筋梗塞時の病態の解明に寄与するところ大きい。