



Title	心筋Ca++・パラドックス発現様式の加齢に伴う変化とタウリンによるその制御
Author(s)	瀧原, 圭子
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35221">https://hdl.handle.net/11094/35221</a>
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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	たき 瀧	はら 原	けい 圭	こ 子
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	7210	号	
学位授与の日付	昭和	61	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	心筋Ca <sup>+</sup> ・パラドックス発現様式の加齢に伴う変化とタウリンによる その制御			
論文審査委員	(主査) 教 授 岸本 進			
	(副査) 教 授 垂井清一郎 教 授 鎌田 武信			

## 論文内容の要旨

## (目的)

心筋に不可逆的変化をもたらす最も一般的な病態は心筋細胞内calcium overloadである。摘出心筋をCa<sup>+</sup>-free液で短時間灌流後にCa<sup>+</sup>含有液で再灌流すると、Ca<sup>+</sup>の急速流入に伴い心筋の拘縮と細胞破壊がおこり細胞内成分の流出が観察される—“Ca<sup>+</sup> paradox”。含硫アミノ酸であるtaurineは心筋内に豊富に存在し、心筋において陽性変力作用、抗不整脈作用などの作用が報告されている。さらに近年になり、虚血、うっ血性心不全、心筋症等の種々の病態や年齢によりその心筋含量が変動することが報告された。

本研究では、日齢の異なるchickを用いCa<sup>+</sup> paradoxの発現様式を比較検討し、さらに灌流液中に添加したtaurineおよび予め経口投与により上昇させた心筋内taurineが、これらCa<sup>+</sup> paradoxの発現様式にどのような影響を及ぼすかを検討した。

## (方 法)

孵化後2-9日chick摘出心を用い、ランゲンドルフ法により灌流した。灌流液は95%O<sub>2</sub>・5%CO<sub>2</sub>で飽和した37°CのTyrode液を用いた。心尖部にforce displacement transducerを装着し、発生張力とその一次微分(dT/dt)を記録しこれを心収縮力の指標とした。15分間以上正常Tyrode液(Ca<sup>+</sup>: 1.8 mM)で灌流し、収縮が安定した時点での値を100として以下百分率で表した。その後Ca<sup>+</sup>-freeのTyrode液で灌流を開始し、一定のCa<sup>+</sup>-free期間後に正常Tyrode液で10分間再灌流したものを対照群とした。Taurine(10mM)は、Ca<sup>+</sup>-freeならびに再灌流時に添加した。Taurine前処置群には、孵化後2日よりtaurine(5%)を4日間1日2回1g/kg経口投与したchickを用いた。心筋Na<sup>+</sup>、Ca<sup>+</sup>含量は原子吸光法により測定した。電顕標本は、左室自由壁より心筋を採取し、glutaraldehyde-OsO<sub>4</sub>固定し、Epon包埋後観

察した。

(成 績)

1) 孵化後 2, 7, および 9 日の chick 摘出心では 10 分間の  $\text{Ca}^{++}$ -free 灌流後にそれぞれ 50, 30, 11% の収縮力の回復を認めた。すなわち,  $\text{Ca}^{++}$  paradox 後の収縮力の回復は日齢依存性であり, 加齢とともに障害が強くなった。心筋 taurine 含量は, 孵化後 2 日で  $268.8 \pm 8.9 \mu\text{mol/g dry weight}$ , 7 日  $222.5 \pm 3.7$ , 9 日  $196.7 \pm 10.0$  と孵化後加齢とともに著しく減少した。

2) 灌流液中に taurine (10 mM) を添加すると, 上記収縮力の障害は軽減された。2 日および 7 日の chick では 12 分間の  $\text{Ca}^{++}$ -free 後の収縮力の回復が taurine 添加によりそれぞれ 67 ( $\leftarrow 43$ ) %, 30 ( $\leftarrow 5$ ) % へと著明に改善した。これらの効果は, 15 分間の  $\text{Ca}^{++}$ -free 灌流後においても同様に認められ, 孵化後 7 日の chick においてより顕著であった。

3) Taurine (5%) を 4 日間経口投与した chick では同日齢の chick に比べ心筋 taurine 含量は約 20% 増加した。12 分間の  $\text{Ca}^{++}$ -free 灌流後の収縮力の回復は, 対照群では 5% であったが, taurine 前投与群では 43% に回復が改善された。さらに, 15 分, 18 分間の  $\text{Ca}^{++}$ -free 灌流後には, 対照群では収縮力の回復が全く認められなかつたが, taurine 投与群ではそれぞれ 36%, 28% の回復を認めた。

4) 15 分間の  $\text{Ca}^{++}$ -free 灌流後に 10 分間正常 Tyrode 液で灌流した心筋の微細構造の観察を行った。孵化後 7 日の対照群では, myofibril, mitochondria の崩壊, contraction band の出現を認めた。しかし, taurine 前投与群ではほぼ正常構造が保持された。

5) 15 分間の  $\text{Ca}^{++}$ -free 灌流後  $\text{Ca}^{++}$  再添加 30 秒, 1, 4 分の心筋  $\text{Ca}^{++}$  含量の推移を孵化後 7 日の chick を用い検討した。Taurine 前投与により 30 秒, 1, 4 分までは  $\text{Ca}^{++}$  再添加に伴い流入してくる  $\text{Ca}^{++}$  に対して抑制効果を認めたが対照群に比べ有意ではなかった。

6) 孵化後 2, 7 日, および taurine を前投与した 7 日の chick における  $\text{Ca}^{++}$  paradox 経過中の心筋含水量,  $\text{Na}^{+}$ ,  $\text{Ca}^{++}$  含量の推移を観察した。15 分間の  $\text{Ca}^{++}$ -free 灌流後にはいずれの chick 心筋においても  $\text{Ca}^{++}$  含量が著明に低下した。さらに 2, 7 日の taurine 非投与群では  $\text{Na}^{+}$  含量が約 2 倍に増加し, 含水量も有意に増加した。15 分間の  $\text{Ca}^{++}$ -free 灌流後に 10 分間の  $\text{Ca}^{++}$  添加再灌流を行うと, 孵化後 7 日の対照群では含水量,  $\text{Na}^{+}$  含量ともに高値を持続し,  $\text{Ca}^{++}$  含量は正常 Tyrode 液灌流時の約 4 倍に増加した。一方, taurine 前投与群では 15 分間の  $\text{Ca}^{++}$ -free 灌流後に  $\text{Na}^{+}$  含量の増加を認めたが, 対照群に比較し有意に低値であり, さらに  $\text{Ca}^{++}$  添加再灌流後の  $\text{Na}^{+}$ ,  $\text{Ca}^{++}$  含量も有意に低値であった。なお心筋摘出直後, および正常 Tyrode 液で 15 分間灌流後では各群間に上記含量の有意差を認めなかつた。

(総 括)

1) Chick 心筋の  $\text{Ca}^{++}$  paradox に対する日齢依存性の反応に, 心筋内 taurine が関与している可能性が示唆された。

2) Taurine の灌流液中への添加, および心筋内含量の増加により,  $\text{Ca}^{++}$  paradox による心筋  $\text{Ca}^{++}$  含量の増加が抑制され心筋障害が緩和された。

## 論文の審査結果の要旨

本研究はCa<sup>++</sup>-paradoxによるchick heartの傷害の強さと心筋taurine含量は、ともに日齢依存性で両者は逆相関することを明らかにした。このことから、予めtaurineを経口的に与え心筋taurine含量を増加させると、taurineを灌流液中に添加した場合と同等のCa<sup>++</sup>-paradoxによる心筋障害に対して防御効果をもつことを初めて明確にしたものである。