Osaka University Knowledge Archive

Title	イソプロテレノール心筋障害における細胞内Ca++過負荷とタウリンによるその制御機序
Author(s)	太田, 秀行
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35256
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

【8】

氏名・（本籍）	太田秀行（おおたひでゆき）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 7199 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	**イソプロテレノール心筋障害における細胞内Ca^{++}過負荷とタウリンによるその制御機序**
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）

心筋細胞内Ca^{++} 過負荷は，心筋に不可逆的な変化をもたらし，細胞を壊死に至らしめる。この病態の1つにイソプロテレノール心筋障害があり，イソプロテレノールの大量投与により心筋梗塞類似の壊死性病変が左室心筋に巣状に観察される。この病因として，心筋酸素需要供給不均衡による高エネルギー燐酸化合物の減少と，障害された細胞膜におけるイオン透過性の破綻が考えられている。イソプロテレノール心筋障害は，β受容体遮断剤，Ca^{++}拮抗剤，抗酸化剤などで軽減される。

タウリンは，心臓に豊富に存在する含硫アミノ酸で，心筋形質膜を通過するCa^{++} の出入を調節すると報告されている。心筋症Syrian hamsterに生下時からタウリンを投与すると，心筋内Ca^{++} の異常増加と細胞崩壊が抑制される事が示されている。本研究では，chickを用いイソプロテレノール大量投与による心筋障害に対するタウリンの防御機序を病理学的、生化学的に検討した。

（方　法）

孵化後6日目のchickを無作為に4群に分け、(1)コントロール群（C群）、(2)タウリン群（T群）、(3)イソプロテレノール群（I群）、(4)イソプロテレノール＋タウリン（I＋T群）とした。T群およびI＋T群には，5％タウリン水溶液を1mℓ 1日2回7日間，食道カニューレにより経口投与した。I群およびI＋T群には，イソプロテレノール（240 mg／kg）を1日2回4日間皮下投与した。（ATP測定には,80mg／kgのイソプロテレノールを投与したchickを用いた）。心摘出はイソプロテレノール最終投与17時間後に行った。光顕標本は,心筋をホルマリン固定後，HE染色にて作製した。心筋カルシウム、

マグネシウムは原子吸光法にて，タウリンはアミノ酸自動分析器により定量した。心筋ATPは高速液体クロマトグラフィーにより，心筋CPK活性はRosalki法により測定した。マロンジアルデヒド（MDA）は大川の方法により、燐脂質（PL）はBligh&Dyer法で心筋より抽出後薄層クロマトグラフィーで定量した。心筋GSH含量はHissinの方法により，GSH−Px活性はHafemanの方法により測定した。結果は全てmean±S.E.M.で表した。有意差検定は，Bonferroniの分散分析を適用し，$p < 0.05$ をもって有意とした。

（成　　績）

1. 心体重比：心体重比はイソプロテレノール投与量に応じ，用量依存性の増加を示した（$p < 0.05$，C群vs I 群）。これに対しタウリンを併用投与すると，この増加が有意に抑制された（$p < 0.05$，I 群vs I ＋T群）。

2. 病理組織像：I 群では左室自由壁を中心に，心筋細胞の(1)eosinophilic degeneration (2)myolysis, 間質の (3)edema (4)migratory cell infiltration (5)fibrosisの所見が認められた。これに対してタウリンを併用すると、(1)〜(4)の所見は有意に緩和された。

3. 生化学的変化：イソプロテレノール（80mg／kg 1 日 2 回 4 日間）の投与により、著明なATPの低下がみられたが，タウリン併用群ではこの低下が有意に抑制された（C群；25± 1 μmol／g dry wt., I 群；14.2 ± 0.8，I ＋T群；18.6 ± 1.0）。イソプロテレノール（240 mg／kg）では心筋カルシウム含量が著明に増加したが，タウリン併用群ではこの増加が有意に抑制された（C群；7.7 ± 0.9 μmol／g dry wt., I 群；14.6 ± 1.1，I ＋T群；10.5 ± 1.3）。心筋CPK活性はイソプロテレノール最終投与 5 時間後には著明に低下し，タウリン併用群でその低下が有意に抑制された（C群；123 ± 3 U／100 mg wet wt., I 群；90.3 ± 3，I ＋T群；111 ± 2）。心筋PL含量は I 群で著明に低下し（C群；32± 0.7 μmol／g wet wt., I 群；17± 1.9），その低下は主にphosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine, cardiolipinによるものであった。一方，I ＋T群では，PLは有意に高値を維持した（26± 1.2）。心筋MDA含量は I 群で増加し，I ＋T群で有意に増加が抑制された（C群；167 ± 5 nmol／g wet wt., I 群；217 ±13, I ＋T群；179 ± 8）。心筋GSH含量は I 群で著減し，I ＋T群で減少が有意に抑制された（C群；215 ± 8 μg／g wet wt., I 群；151 ± 9，I ＋T群；196 ± 8）。心筋タウリン含量はタウリンを投与している群（T群，I ＋T群）で有意に増加した。心筋マグネシウム、GSH−Px活性は各群間に有意差を認めなかった。

（総　　括）

タウリンはイソプロテレノール大量投与による心筋の病理変化や酵素の逸脱などに対し保護作用を示した。これはイソプロテレノールによる心筋細胞内Ca^{++}過負荷を軽減する事によると推察される。タウリンの細胞内Ca^{++}過負荷制御機序としては，

1. 過酸化脂質の産生を抑制し，free−radical scavenger基質の枯渇を防ぎ膜燐脂質の崩壊を防ぐ。

2. 高エネルギー燐酸化合物を高値に維持し，膜機能を保持する事により，細胞膜のCa^{++}透過性の破綻を防いで発現している事が示唆された。

論文の審査結果の要旨

イソプロテレノールを大量投与すると，心筋細胞内Ca^{++}－overloadingをおこし心筋傷害がおこることがよく知られている。

本研究では生理的に心筋に豊富に存在するタウリンをchickに投与し，イソプロテレノール心筋傷害に及ぼす効果を検討したところ，タウリンは細胞膜燐脂質の崩壊を防ぎCa^{++}膜透過性の調節機構を保つことにより心筋傷害に防禦的に働くことが明らかにされた。