

Title	スタン心筋の病態生理と発生機序に関する研究
Author(s)	楠岡, 英雄
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35744">https://hdl.handle.net/11094/35744</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名・(本籍)	楠 岡 英 雄
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 7819 号
学位授与の日付	昭和62年7月9日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	スタン心筋の病態生理と発生機序に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 鎌田 武信 (副査) 教授 吉田 博 教授 井上 通敏

### 論文内容の要旨

#### [目的]

心筋は短時間の虚血後、再灌流を行うと、壊死は生じないが収縮機能は低下し、機能回復には長時間を要することが知られており、虚血・再灌流後の収縮機能の低下した状態は、特に、スタン心筋(stunned myocardium)と呼ばれている。しかし、スタン心筋の病態生理、発生機序についてはほとんど検討されていない。本研究は、ferret摘出灌流心にて作製したスタン心筋のモデルを用い、収縮機能低下の機作を病態生理学的に検討すると共に、スタン心筋の発生機序における再灌流時の細胞内Ca過剰(Ca overload)が果たす役割について検討した。

#### [方法ならびに成績]

スタン心筋における収縮機能の障害は、興奮収縮連関における、①細胞内Ca<sup>2+</sup>イオン(Ca<sup>2+</sup> transient)の減少、②最大Ca<sup>2+</sup>活性化張力(maximal Ca<sup>2+</sup>-activated force)の減少、③筋線維のCa<sup>2+</sup>感受性の低下、のいずれかによりもたらされると考えられる。この点を明らかにするため、ferretより摘出した心臓を、37℃にてCa濃度([Ca]<sub>o</sub>) 2 mMのmodified Tylode液でLangendorff式に灌流し、以下の検討を行った。スタン心筋のモデルは、この灌流心標本を15分間global ischemiaに置いた後、[Ca]<sub>o</sub>=2 mMの液にて再灌流して作製した(スタン群, n=13)。この虚血・再灌流標本は、ほとんど全ての心筋細胞が形態学的に正常像を示し、障害像を示す細胞は極めて稀で、かつ、軽度であることより、スタン心筋のモデルとして妥当と考えられた。左心室圧は、圧トランスデューサに接続したバルーンを左室内に挿入して測定した。Cao-反応性は、種々の[Ca]<sub>o</sub>(0.5mM-7.5mM)における単収縮時の左室等容収縮圧により表現した。また、摘出灌流心標本を筋小胞体からのCa遊出の阻害剤であるryanodine

にて感作後、高頻度（10Hz）で電気刺激すると、心筋の強縮（tetani）が生じるが、最大 $\text{Ca}^{2+}$ 活性化張力は、強縮時の左室圧（maximal  $\text{Ca}^{2+}$ -activated pressure : MCA P）により求めた。

左室発生圧は、スタン群では非虚血対照群（ $n = 6$ ）に比し、何れの $[\text{Ca}]_o$ においても有意に低く、Cao-反応性の低下を示した。さらに、MCA Pは、スタン群（ $216 \pm 10.2 \text{ mmHg}$ 、平均 $\pm$ SEM）で非虚血対照群（ $270 \pm 15.3 \text{ mmHg}$ ）より有意に低下していた。Cao-反応性曲線を、対応するMCA Pにて正規化して求めたCao-感受性曲線は、スタン群では対照群に比し高 $[\text{Ca}]_o$ 側に移動していた。以上の結果より、スタン心筋における収縮機能の低下は、①MCA Pの低下と、②Cao-感受性の高 $[\text{Ca}]_o$ 側への変化によることが明らかにされた。このCao-感受性の低下は、細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ イオンの減少または、筋線維の $\text{Ca}^{2+}$ 感受性の減少の存在を示唆する。

心筋を長時間の虚血におき、その後再灌流すると、細胞内のCa overloadが生じ、これが心筋障害の発生機序の一つであることが知られているが、スタン心筋におけるCa overloadの果たす役割は検討されていない。そこで、スタン心筋におけるCa overloadの寄与を検討するために、15分間の虚血後、 $[\text{Ca}]_o = 0.1 \text{ mM}$ の溶液にて再灌流を開始し、漸次、 $[\text{Ca}]_o$ を増加させて（0.2, 0.5を経て2 mM）灌流した標本（低Ca再灌流群： $n = 8$ ）を作製し、その収縮機能を検討した。低Ca再灌流群のCao-反応性は、対照群のそれと有意差なく、さらに、MCA P（ $257 \pm 4.3 \text{ mmHg}$ ）はスタン群より有意に高く、非虚血対照群と同等であった。すなわち、低 $[\text{Ca}]_o$ より開始した再灌流により、スタン心筋の収縮機能の低下は軽減されていた。低Ca再灌流群では再灌流以前の条件はスタン群と全く同一であり、従って、この結果は低 $[\text{Ca}]_o$ 溶液の灌流によりもたらされたと考えられ、Ca overloadはスタン心筋の発生機序に重要な役割を演じていることが示された。一方、燐核磁気共鳴法を用い、収縮機能と同時に測定した心筋内ATP量は、非虚血対照群で $2.81 \pm 0.11 \mu\text{ moles/g wet wt}$ 、スタン群で $1.47 \pm 0.15$ であったが、低Ca再灌流群でも $1.63 \pm 0.17$ と低値であり、MCA Pの回復とは相関せず、心筋内ATP量の減少はスタン心筋の発生機序に関係ないと示唆された。

#### 〔総括〕

1) スタン心筋における収縮機能の低下は、最大 $\text{Ca}^{2+}$ 活性化張力の減少と、Cao-感受性の低下によることが示された。後者は、細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ イオンの減少、または、筋線維の $\text{Ca}^{2+}$ 感受性の減少の存在を示唆した。

2) スタン心筋の発生機序には、再灌流直後における一過性のCa overloadが重要な役割を演じていることが示された。一方、心筋内ATP量の低下は、スタン心筋の発生機序とは関係しないことが示された。

### 論文の審査結果の要旨

本研究は、短時間の虚血後、再灌流した心筋（スタン心筋：stunned myocardium）における収縮機能低下の機作を摘出灌流心標本を用いて検討し、心筋興奮収縮連関における最大 $\text{Ca}^{2+}$ 活性化張力の

減少と、外液Caに対する感受性の低下の存在を明らかにした。後者は、細胞内Ca<sup>2+</sup>イオンの減少、または、筋維線のCa<sup>2+</sup>感受性の減少の存在を示唆する。さらに、スタン心筋の発生機序についても検討し、再灌流直後における一過性のCa overloadの発生が収縮機能の低下を引き起こしており、心筋内ATP量の低下は発生機序とは考え難いことを明らかにした。

本研究は、スタン心筋の特性を決定づけたのみならず、その発生予防の可能性を示した点で極めて意義ある研究であり、循環器学に寄与するところが大きい。よって、学位に値するものと認める。