

| | |
|--------------|---|
| Title | Taurine の血行動態に及ぼす急性および慢性効果 : 正常および心機能低下家兎における検討 |
| Author(s) | 淡田, 修久 |
| Citation | 大阪大学, 1989, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/36775 |
| 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。 |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

| | | | | |
|---------|---|--------|---------|----------|
| 氏名・(本籍) | あわ 淡 | た 田 | のぶ 修 | ひさ 久 |
| 学位の種類 | 医 | 学 | 博 | 士 |
| 学位記番号 | 第 | 8812 | 号 | |
| 学位授与の日付 | 平成元年8月12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 | Taurineの血行動態に及ぼす急性および慢性効果——正常および心機能低下家兎における検討 | | | |
| 論文審査委員 | (主査) | | | |
| | 教授 | 岸本 | 進 | |
| | (副査) | | | |
| | 教授 | 井上 | 通敏 | 教授 荻原 俊男 |

論文内容の要旨

(目的)

含硫アミノ酸タウリンは心筋内にもっとも豊富に存在する遊離アミノ酸であり、その心循環系への作用、特に陽性変力作用が注目され、臨床上也心不全治療に試みられている。しかし、従来の陽性変力作用に関する実験報告は灌流心筋または心筋切片を中心としたもので、in vivoの心血管系においてその効力を検討した報告はみられない。本研究において、タウリンの心循環系へのin vivoでの効果をみるため、正常家兎および著者らが開発した実験的弁膜症家兎モデルを含む各種心機能低下家兎におけるタウリン急性投与の効果、さらに上記弁膜症家兎における慢性経口投与の効果を検討した。

(方法)

体重約2kgの白色家兎をペントバルビタール麻酔下に開胸、大動脈(Ao)、左室(LV)に圧カテーテルを挿入し、上行大動脈に心拍出量(CO)測定のための電磁流量計プローベを装着し、以下の処置下に血行動態指標を経時的に記録した。

1) 正常家兎におけるタウリンの急性効果：タウリン25mg/kgを血管内に急性投与した(n=15)。2) β 受容体遮断剤投与家兎におけるタウリンの急性効果：プロプラノロール(1mg/kg)投与15分後にタウリンを同様に投与した(n=7)。3) カルシウム拮抗剤投与家兎におけるタウリンの急性効果：ジルチアゼム(1mg/kg)をタウリンと同時に投与した(n=7)。4) 弁膜症家兎におけるタウリンの急性効果：家兎を麻酔後、圧モニター下に頸動脈より硬質カテーテルを大動脈まで挿入し、大動脈弁破壊を行ない大動脈弁閉鎖不全(AR)を作製した。AR完成は、大動脈圧の変化(脈圧の50%以上の増加)によって確認した。弁膜症作製6週後、1)と同様にタウリンを急性投与して血行動態変化を観察

した。(n = 8)。なおタウリンのかわりに等量の生理食塩水を投与した家兎をそれぞれ対照群とした。
5) 弁膜症家兎におけるタウリンの慢性経口投与の効果：上記弁膜症家兎にタウリン100mg/kg/dayを8週間経口投与し、生存率、心不全徴候、8週目の血行動態指標を観察した。なおタウリンのかわりに等量の糖液を投与したものを対照群とした。

(成 績)

正常家兎でのタウリン投与は、心拍数(HR)、左室拡張末期圧(LVEDP)に変化を与えなかったが、心収縮力の指標とされるLV dP/dtmax, CO, 左室収縮期圧(LVSP)は投与後より増加し、投与後約10分で最大効果が得られた。プロプラノロール投与群では、プロプラノロールにより各種血行動態指標に低下がみられた。タウリン追加投与により変時指標は不変であったが、LV dP/dtmax, COの変力指標に有意の改善が見られた。ジルチアゼム投与群においても、ジルチアゼムの陰性変力作用がタウリンによって改善された。弁膜症群では、弁膜症作製家兎15例中8例が6週目に生存していた。タウリン急性投与により、正常より低下していたLV dP/dtmax, CO, LVSPに有意の改善がみられた(投与前LV dP/dtmax = 2478mmHg/s, CO = 186ml/m : 投与3分後3069, 214)。弁膜症家兎に対する慢性経口投与の検討では、8週目の死亡率が対照群の53% (16/30)に較べ、タウリン投与群においては10% (1/10)と有意に改善した。心不全徴候、血行動態指標においてもタウリン群で悪化の軽減がみられた。なおタウリンの末梢循環への効果は認められなかった。

(総 括)

タウリンの心循環系への作用としては、各種心筋障害に対する防御効果、抗不整脈作用、緩徐な降圧効果等が報告されているが、特にその陽性変力作用が注目されている。タウリンの陽性変力作用は低カルシウム濃度の灌流下で特に著明となり、高カルシウム灌流下では逆に陰性変力作用を呈するなど特異的である。タウリンの作用機序はなお不明であるが、細胞膜のカルシウム結合能を変化させるとの報告もみられ、心筋細胞膜レベルでのカルシウムイオンの制御作用が考えられている。本研究において、 β 受容体遮断剤ないしカルシウム拮抗剤投与下でもその陽性変力作用が観察された。この事実は、タウリンの作用機作を考える上で示唆に富むものと思われた。

(結 論)

タウリンの陽性変力作用がin vivoの動物においても確認され、さらに、 β 受容体遮断剤ないしカルシウム拮抗剤投与下でもその陽性変力作用が観察された。実験的容量負荷弁膜症家兎モデルにおいても、タウリンの急性および慢性投与で、共に良好な心機能改善効果が得られた。以上の結果は、タウリンの心不全患者への臨床上の有用性を示唆するものと思われた。

論文の審査結果の要旨

本論文は、心循環系への作用が注目されているタウリンの強心作用を、丸ごとの動物の生体内において初めて検討したものである。本論文において、実際の生体内の血行動態においてもタウリンが強心作

用を発揮することが明らかにされ、その作用が弁膜症モデル家兎、薬物による心機能低下家兎でも認められることが示された。本論文の結果は、タウリンの作用を研究する上で貴重な成果であり、かつ、方法論的にも斬新で、関連分野の研究進歩に寄与すること大であると思われる。