



Title	含硫アミノ酸 taurine の心筋保護作用についての研究 : Adriamycin 心筋傷害モデルでの検討
Author(s)	濱口, 智幸
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36846">https://hdl.handle.net/11094/36846</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)	はま 濱	ぐち 口	とも 智	ゆき 幸
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8792	号	
学位授与の日付	平成元年	7月	5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	含硫アミノ酸 taurine の心筋保護作用についての研究 : Adriamycin 心筋傷害モデルでの検討			
論文審査委員	(主査)			
	教授	岸本	進	
	(副査)			
	教授	井上	通敏	教授 多田 道彦

## 論文内容の要旨

### (目 的)

心筋の含硫アミノ酸 taurine 含有量は他の組織に比べて著しく多く、心筋の遊離アミノ酸プールの実に50%以上を taurine が占める。Taurine は緩徐な強心作用を有し、すでにうっ血性心不全患者に対する治療剤として臨床使用されている。しかし、心筋内におけるその生理的存在意義は依然として不明である。一方、抗腫瘍性抗生物質 adriamycin (ADR) による心筋傷害は、ときに致命的ともなりうる重大な副作用である。そのために、ADR の臨床的有用性は著しく制限されている。本研究では、心筋内 taurine の生理的存在意義は各種攻撃因子から心筋を保護することにあるという仮説のもとに、ADR 心筋傷害に対する taurine の保護効果の有無を検討した。

### (方法ならびに成績)

マウス (*in vivo*) あるいはヒヨコ (*in vitro*) を用いて実験を行った。いずれの系においても、動物をコントロール群、ADR 処置群、taurine 併用 ADR 処置群の3群に分けて比較検討した。

1. マウスに ADR 15mg/kg を腹腔内1回投与し、心筋傷害を作製した。ADR 投与後の心筋内 taurine 含量は有意に増加した。ADR 投与後の心筋内  $\text{Ca}^{++}$ 、過酸化脂質 (TBA 法による malondialdehyde) 含量は有意に上昇し、心筋内諸酵素 (CPK, LDH, GOT, glutathione peroxidase) 活性は有意に低下した。これらは ADR による心筋傷害の反映と考えられた。Taurine 併用群には、ADR 投与6日前より3% taurine を飲用させるとともに、5% taurine 0.5ml を1日1回腹腔内投与した。Taurine 併用により、心筋内  $\text{Ca}^{++}$ 、過酸化脂質含量の上昇および筋内 CPK, LDH, GOT 活性の低下は有意に緩和された。しかも、ADR 投与144時間後の生存率は17%から53%へ

と有意に改善された。

2. ヒヨコから心臓を摘出し、ペースング (250/min) 下に Langendorff 法により 60cm 水柱圧で灌流を行った。心尖部に force displacement transducer を装着し、発生張力 (T) とその一次微分 ( $dT/dt$ ) を記録した。灌流開始時の静止張力は 1 g とし、力学的指標として静止張力と  $dT/dt$  の時間的変化を用いた。ADR (17  $\mu$ M) を灌流液中に添加すると、静止張力は急激に上昇して収縮は停止し、心筋 ATP, total adenine nucleotides は枯渇した。ADR 灌流の 30 分前から、taurine (20mM) を含む灌流液で灌流しておくと、ADR 灌流前値に対する % $dT/dt$  の低下は改善されなかったが、ADR 導入 10 分、15 分、20 分の各時点での静止張力の上昇は有意に緩和された。また、ADR 導入 20 分後の心筋 ATP, total adenine nucleotides は有意に高値に保たれた。

(総括)

Taurine 処理により、ADR 心筋障害が有意に緩和されることが *in vivo* および *in vitro* 系で初めて示された。その機序は ADR 心筋障害そのものの病因と同様明らかではないが、taurine の膜安定化作用のために、ADR による心筋細胞膜脂質の過酸化が緩和されたものと推察される。本研究の結果は ADR による心筋症発症防止に対する taurine の臨床使用の可能性を示唆するとともに、その心筋内高濃度存在の生理的意義を考えるうえで興味深い知見であると思われる。

## 論文の審査結果の要旨

本研究は、taurine 処理により adriamycin (ADR) 心筋障害が有意に緩和されることを *in vivo* および *in vitro* 実験系で初めて示したものである。Taurine の膜安定化作用のために ADR による心筋細胞膜脂質の過酸化が緩和されたものと推察される。本研究の結果は、ADR 心筋症発症防止に対する taurine の臨床使用の可能性を示唆するとともに、その心筋内高濃度存在の生理的意義を考えるうえで興味深い知見であると思われる。