

Title	家兔摘出灌流心における低温化の陽性変力作用の機序に関する研究
Author(s)	生駒, 良雄
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37950
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	生 駒 良 雄
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第 10176 号
学位授与年月日	平成 4 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科 内科系専攻
学位論文名	家兔摘出灌流心における低温下の陽性変力作用の機序に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 井上 通敏 (副査) 教授 松田 暉 教授 荻原 俊男

論文内容の要旨

(目 的)

36°C-30°Cの冷却 (mild hypothermia) は、心筋の収縮性を増加させる。この陽性変力作用の機作として、これまで Ca transient の増大、細胞内アルカロシスなどが提唱されてきた。しかし、mild hypothermia による陽性変力作用を intact な心筋において検討した研究はほとんどなく、その機作はいまだ詳らかでない。近年、心筋の興奮収縮連関の決定因子の一つである。最大 Ca²⁺ 活性化張力を摘出灌流心において決定することができるようになった (最大 Ca²⁺ 活性化圧)。摘出灌流心は、生理的な intact な状態であり、しかも最大 Ca²⁺ 活性化張力に影響しうる細胞内 pH などの代謝指標をりん核磁気共鳴法 (P-NMR) をもちいて同時に計測できるという利点をもつ。本研究では家兔摘出灌流心にて、hypothermia に伴う最大 Ca²⁺ 活性化圧、ならびに、心筋細胞内 pH およびりん酸化合物の変化を観測し、mild hypothermia のもたらす陽性変力作用の機作について検討した。

(方 法)

摘出灌流心標本は、New Zealand white rabbit の心臓を、Tyrode 変法溶液 (37°CにおいてpH 7.4 に調節) にて逆行性に灌流し作製した。圧トランスデューサに接続したバルーンを、僧帽弁から左室に挿入し、左室圧 (isovolumic) を測定した。標本の安定後、灌流圧が90mmHg になるように冠灌流量を調節し、以後、実験中は定流量にて灌流した。心標本の温度は、灌流液および標本槽の温度を変化させることにより調節した。

最大 Ca²⁺ 活性化張力の指標である。最大 Ca²⁺ 活性化圧は、細胞外カルシウム濃度を十分に高めた際の強縮中の発生圧 (左室の peak pressurs と拡張末期圧との差) から求めた。強縮は、心筋を ryanodin

e ($3 \mu\text{M}$) に感作した後、右室に留置した。ペーシング電極により高頻度電気刺激 ($10\text{-}12\text{Hz}$) を加え、作製した。カルシウム濃度を 2mM から 20mM へと増加させると強縮時の左室圧は飽和した。この飽和した左室圧を最大 Ca^{2+} 活性化圧とした。

P-NMR スペクトルは、2秒毎に得た Free Induction Decay を、5分間加算し、求めた。心筋細胞内の無機りん酸 (以下, Pi), クレアチンりん酸化 (PCr), ATP の含量は、個々のピークの面積を、左室バルーン内の標準物質 (trimetaphosphate) のピーク面積にて正規化後、心重量にて補正し、 $\mu\text{mol/g wet wt}$ として表示した PCr のピークと、 Pi のピークとの化学シフトから、細胞内 pH を決定した。

合計19例において心筋温度と最大 Ca^{2+} 活性化圧の関係を検討した。このうち、7例で、同時に P-NMR を用いて心筋高エネルギーりん酸化合物および細胞内 pH を測定した。

(成 績)

最大 Ca^{2+} 活性化圧は、全例において心筋温度と有意な負の相関を示し、 33.5°C – 34.5°C で最大 Ca^{2+} 活性化圧の平均値により正規化すると、 1°C の冷却に当たり $2.17 \pm 0.28\%$ (平均 \pm SE, $N=19$) の増加を示した。これらの結果は、mild hypothermia によって生じる陽性変力作用は、少なくともその一部は最大 Ca^{2+} 活性化張力の増大によることを示唆している。

最大 Ca^{2+} 活性化圧は、心筋内 Pi , 細胞 pH に依存して大きく変化することが知られている。そこで、hypothermia が心筋内りん酸化合物に及ぼす影響を P-NMR により検討した。しかし、 Pi , PCr, ATP, 細胞内 pH は、いずれも、温度と相関した変化を示さなかった。このことより、hypothermia による最大 Ca^{2+} 活性化圧の増大には心筋内 Pi , 細胞内 pH は関与していないと結論された。

(総 括)

- 1) 本研究により mild hypothermia によって生じる陽性変力作用は、少なくとも、一部が最大 Ca^{2+} 活性化張力の増大に依存していること、この変化には細胞内 pH や無機りん酸は関与していないことが明らかとなった。
- 2) Hypothermia では最大 Ca^{2+} 活性化張力は低下するという報告があるが、いずれも 25°C 以下での結果か、あるいは skinned muscle による評価である、本研究では、intact な標本での最大 Ca^{2+} 活性化張力を評価しており、より生理的な状態では異なった結論が得られたものとする。

論文審査の結果の要旨

本研究では、家兔摘出灌流にて hypothermia に伴う最大 Ca^{2+} 活性化圧、ならびに、心筋細胞内 pH およびりん酸化合物の変化を観測し、mild hypothermia のもたらす陽性変力作用について検討した。その結果、最大 Ca^{2+} 活性化張力は、19例全例において心筋温度と有意の負の相関を示し、P-NMR における検討では、 Pi , PCr, ATP, 細胞内 pH は、いずれも、温度と相関した変化を示さなかった。

本研究により、mild hypothermia によって生じる陽性変力作用は、少なくとも、一部が最大 Ca^{2+} 活性

化張力の増大に依存していること、この変化には細胞内 pH や無機りん酸は関与していないことが明らかとなった。よって、mildhypothermia で観測される陽性変力作用の機序の解明における本論文の意義は大きく、学位に値するものと考えらる。