The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	家兎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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【38】

氏　　名	生駒良雄（いこまよしお）
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	**家兎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℃－30℃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Ca transientの増大，細胞内アルカロー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びらかでない。近年，心筋の興奮収縮連関の決定因子の一つである。最大Ca^{2+}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Ca^{2+}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Ca^{2+}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。本研究では家兎摘出灌流心にて，hypother-mia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℃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Ca^{2+}活性化張力の指標である。最大Ca^{2+}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 μM）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（10-12Hz）を加え，作製した。カルシウム濃度を2 mM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，μmple／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例でら，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名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℃－34.5℃で最大Ca^{2+}活性化圧の平均値により正規化すると，1℃の冷却に当たり2.17±0.28%（平均±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，hypo-thermia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℃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考える。

論文審査の結果の要旨

本研究では，家兎摘出灌流にて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，mildhypothermia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，mildhypothermia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る。