



Title	Superoxide Dismutase Restores Contractile and Metabolic Dysfunction through Augmentation of Adenosine Release in Coronary Microembolization
Author(s)	高島, 成二
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38113">https://hdl.handle.net/11094/38113</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	たか しま せい じ 高 島 成 二
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 0 6 5 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 5 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	Superoxide Dismutase Restores Contractile and Metabolic Dysfunction through Augmentation of Adenosine Release in Coronary Microembolization (冠微小塞栓に伴う心筋収縮性及び代謝性障害に対する Superoxide Dismutase のアデノシン産生増強を介した改善作用)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 鎌 田 武 信 (副査) 教 授 井 上 通 敏    教 授 松 田 暉

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### (目 的)

虚血性心疾患は、心筋酸素需給バランスの崩壊により生じる。従来その病態把握には冠動脈造影により狭窄を検出可能な近位部冠動脈の狭窄・閉塞が重要視され、末梢の冠微小血管の閉塞はほとんど注目されていなかった。しかし近年、動脈硬化部位に付随する活動性動脈血栓による微小塞栓形成や、虚血再灌流に伴う活性化血小板・白血球塞栓により微小冠血管閉塞による心筋障害が生じることが明らかとなり、冠微小循環障害による心筋障害が重要視されつつある。このような冠微小血管閉塞では、微小虚血果より産生されるアデノシンが周辺部微小血管を拡張させ持続性の hyperemic flow (充血反応) 生じることが報告されている。かかる病態では同時に酸素ラジカルが持続的に産生され心筋障害を進展させる可能性が考えられる。そこで本研究では、1) 犬冠動脈内マイクロスフェア塞栓により作成された冠微小循環障害による心筋収縮・代謝障害を、SOD (superoxide dismutase) が改善するか否か、2) この SOD の効果に如何なる機序が関与するか、について検討した。

#### (方法ならびに成績)

78 頭の雑種成犬を麻酔開胸後、冠動脈左前下行枝を頸動脈からの体外バイパスにて灌流した。左心室内には圧トランスデューサーを挿入し左室圧及びその一次微分を測定した。灌流域に超音波クリスタルディメンジョンゲージを挿入して局所心筋短縮率を測定すると共に、バイパス路に装着した電磁流量計及び圧トランスデューサーにて灌流域の冠血流量、冠灌流圧を測定した。また灌流域中心部の冠小静脈からの採血により乳酸摂取率、心筋酸素消費量、アデノシン濃度を計測した。

#### (1) SOD による急性冠微小循環障害の改善作用

$2 \times 10^5$  個の直径  $15 \mu\text{m}$  のマイクロスフェアを冠動脈左前下行枝内に注入し冠微小循環障害を作成した。マイクロスフェア塞栓の 10 分前、10 分、30 分、60 分後より human recombinant SOD を投与し心筋短縮率、乳酸摂取率の変化を検討した。マイクロスフェア注入後、心筋短縮率は低下したが冠血流量及びアデノシン産生量は増加・安定した。マイクロスフェア塞栓 10 分前、10 分後、30 分後より SOD 投与を行うとアデノシン産生量・冠血流量はさらに増加し、局所心筋短縮率、乳酸摂取率の改善が見られた。

#### (2) SOD の心筋収縮・代謝改善作用におけるアデノシンの役割

SOD の心筋収縮・代謝改善効果がアデノシン産生増加によるか否かを検討するためにアデノシン受容体阻害剤

(8-phenyltheophylline) 投与下に SOD の効果を検討した。8-phenyltheophylline 投与下にマイクロスフェアを塞栓すると SOD を投与しても冠血流の増加及び心筋短縮率、乳酸摂取率の改善は認められなかった。

(3) SOD のアデノシン産生酵素 5'-nucleotidase に対する効果

心筋虚血におけるアデノシン産生は 5'-nucleotidase により調節されている。そこで冠微小循環障害における SOD の 5'-nucleotidase 活性に対する影響を検討した。SOD 投与、非投与下にマイクロスフェアを塞栓した左前下行枝灌流領域及び左回旋枝領域の 5'-nucleotidase 活性を測定した。SOD 投与を行った左前下行枝灌流領域においては ectosolic 5'-nucleotidase の活性が非投与群に比し有意に増加していたが、cytosolic 5'-nucleotidase 活性は有意な差は認められなかった。なお、左回旋枝領域心筋の酵素活性に変化は認められなかった。

(総括)

- (1) マイクロスフェア塞栓による急性微小灌流循環障害モデルにおいて SOD はアデノシン産生量増加・冠血流増加作用により虚血障害改善作用を示した。
- (2) SOD 投与によるアデノシン産生の増加は、酸素ラジカルによる ectosolic 5'-nucleotidase の不活化を抑制することによって考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、犬冠動脈微小塞栓による長時間持続性の心筋虚血モデルを用いて、SOD がアデノシン産生とそれに伴う冠血流量の増加を介して心機能回復作用を示すことを明らかにしたものである。さらに SOD によるアデノシン産生増加作用は心筋のアデノシン産生酵素の不活性化の抑制による可能性を示した。急性心筋梗塞の治療法の進歩により冠再疎通例が増加している現在、虚血回復過程の微小循環障害における酸素ラジカル及びアデノシンの役割を明らかにした点で臨床的にも極めて意義のある研究であり、循環器学に寄与するところが大きいと考えられる。よって学位に値するものと認める。