



| | |
|--------------|--|
| Title | Hypothermia Relieves Oxidative Stress in Reperfused Skeletal Muscle Following Partial Ischemia |
| Author(s) | 吉岡, 伴樹 |
| Citation | 大阪大学, 1995, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/39256 |
| 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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >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

| | |
|---------------|---|
| 氏 名 | よし おか とも き 吉 岡 伴 樹 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 (医 学) |
| 学 位 記 番 号 | 第 1 1 9 5 8 号 |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平 成 7 年 3 月 23 日 |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第4条第2項該当 |
| 学 位 論 文 名 | Hypothermia Relieves Oxidative Stress in Reperfused Skeletal Muscle Following Partial Ischemia (部分虚血後の再灌流骨格筋にみられる Oxidative Stress に対する低体温の保護効果) |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 杉 本 侃 (副査) 教 授 松 田 暉 教 授 吉 矢 生 人 |

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

虚血に伴う障害に対する低体温の保護効果は、これまで現象として観察されてはいるが、その機序の詳細な検討は無い。一般論として低温下での生体内反応の速度低下による“障害の先延ばし説”が受け入れられてきた。一方虚血に伴う障害には虚血と再灌流による障害の存在することが判明してきた。しかし、いわゆる虚血に伴う障害に対する低体温の保護効果を虚血再灌流障害の観点から検討した報告は少なく、さらに虚血再灌流障害を細胞膜レベルの構造と機能障害の両面から追求した報告はない。

本研究の目的は、虚血に伴う障害への低体温の保護効果を虚血再灌流障害という新たな観点から検討し、その機序を細胞膜レベルで明らかにすることである。

【方法】

ペントバルビタールで麻酔したSDラットを以下の4群に分け(各群7匹)、細胞膜機能の指標としての静止膜電位(Em)、細胞の膜を構成する磷脂質の活性酸素による過酸化の指標であるマロンアルデヒド(MDA)、乳酸、グルコース-6 磷酸(G 6 P)、ATPならびにクレアチン磷酸(CP)を、下肢骨格筋組織を対象に大動脈遮断前後、再灌流後の3時点で測定比較した。1) 温虚血群(WI): ヘパリン400U/kgを静脈内投与後、腹部正中切開にて開腹し、腎動脈直下の大動脈を血管クリップで90分間遮断し、クリップを除去して60分間再灌流。2) 低体温虚血群(CI): WI群への処置に加えて大動脈遮断中両下肢を低温のセルロース・ゲルで冷却し、局所体温を5℃から15℃の間に保った。3) 温非虚血群(WN): 大動脈遮断を除いてWI群の処置と同じ。4) 低体温非虚血群(CN): 大動脈遮断を除いてCI群の処置と同じ。

【成績】

静止膜電位Em(-mV)は、虚血中ないし低体温中のWI, CI, CN群で有意な脱分極を示した(WI: 91.0 ± 0.1 vs 74.9 ± 0.8 , CI: 90.9 ± 0.3 vs 64.4 ± 1.1 , CN: 90.9 ± 0.4 vs 67.2 ± 1.4 , mean \pm S.E. 以下同様, $P < 0.05$)。再灌流後、WI群では引き続きEmは脱分極状態が持続した(74.7 ± 1.6)が、CI, CN群では、Emの再分極を認めた(各々 88.8 ± 1.1 , 90.7 ± 0.3)。骨格筋のMDA(nmol/g wet weight)は、虚血中WI, CI群で上昇し(WI: 67.1 ± 7.2 vs 121.5 ± 18.4 , CI: 66.8 ± 7.5 vs 118.5 ± 18.7 , $P < 0.05$)、再灌流後はCI群では 77.0 ± 12.8 と正常化した。WI群では 190.5 ± 14.0 と一層の上昇を認めた。骨格筋の乳酸濃度(μ mol/g wet weight)は、虚血中にWI, CI群の両群で上昇する

が (WI: 4.3 ± 0.4 vs 11.6 ± 2.3 , CI: 3.5 ± 0.2 vs 5.1 ± 0.6 , $P < 0.05$), その上昇は CI 群に比較して WI 群で顕著であった (5.1 ± 0.6 vs 11.6 ± 2.3 , $P < 0.05$)。ただし再灌流後の乳酸値は WI, CI 両群共に正常化した。骨格筋の G 6 P は, 虚血中に WI, CI 両群で上昇し, 再灌流後は CI 群では正常化した, WI 群ではその上昇が持続した。全経過を通じて, 骨格筋の ATP は変動しなかった。これに対して, 骨格筋の CP は虚血中に WI, CI 群で低下し, その低下は CI 群に比較して WI 群でより顕著であった。再灌流後は WI, CI 両群の CP は共に正常化した。

【総括】

温虚血再灌流は, 静止膜電位の変動で観察した骨格筋の細胞膜機能を障害し, 細胞膜を構成する磷脂質の過酸化を引き起した。虚血再灌流に伴う骨格筋細胞膜の障害は, 活性酸素による膜構造・膜機能の両面の障害であることが示唆された。低体温のみでも骨格筋静止膜電位は脱分極するが, 復温により速やかに回復し, 細胞膜磷脂質の過酸化は伴わなかった。低体温虚血群では再灌流後の MDA の上昇が抑制されかつ, 静止膜電位は速やかに回復した。これらにより低体温は再灌流後の磷脂質の過酸化を抑制し, 骨格筋細胞を保護することが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

本研究では, 虚血再灌流障害の標的の一つが細胞膜である事に着目し, ラットの下肢部分虚血モデルに局所低体温を加え, 低体温の虚血再灌流に伴う細胞膜障害への効果機序を検討した。

その結果, まず虚血再灌流に伴ってリン脂質過酸化が観察され同時に細胞膜機能が障害された。このことより虚血再灌流は Oxidative Stress により細胞膜を機能・構造面から障害することが示唆された。これに対して低体温はそれ自体一過性に細胞膜機能を障害するものの, 再灌流後は細胞膜機能を回復させリン脂質過酸化を抑制した。これらより低体温は再灌流による Oxidative stress を抑制し再灌流障害から骨格筋の細胞膜を保護することが明らかとなった。虚血障害の予防に広く臨床応用されている低体温の効果機序の一端を明らかにした本研究の意義は大きく, 本論文は博士 (医学) の学位授与に値すると思われる。