



|              |                                                                                                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | Increased Release of NO during Ischemia Reduces Myocardial Contractility and Improves Metabolic Dysfunction                                     |
| Author(s)    | 野出, 孝一                                                                                                                                          |
| Citation     | 大阪大学, 1997, 博士論文                                                                                                                                |
| Version Type |                                                                                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/40045">https://hdl.handle.net/11094/40045</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           | 野 出 孝 一                                                                                                                                      |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 (医 学)                                                                                                                                    |
| 学 位 記 番 号     | 第 1 3 0 4 4 号                                                                                                                                |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平成 9 年 3 月 25 日                                                                                                                              |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当<br>医学研究科内科系専攻                                                                                                               |
| 学 位 論 文 名     | Increased Release of NO during Ischemia Reduces Myocardial Contractility and Improves Metabolic Dysfunction<br>(心筋虚血における一酸化窒素産生増加と心筋収縮力抑制作用) |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 多 田 道 彦<br><br>(副査)<br>教 授 松 田 暉 教 授 谷 口 直 之                                                                                     |

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目的】

心臓では Nitric Oxide (一酸化窒素 ; NO) は種々の薬物や機械的刺激により産生され、冠血管弛緩作用を発現するが、心筋虚血下での NO の動態は明らかではない。また、NO は cyclic GMP を介し、心筋収縮・代謝を抑制するが、NO の心筋陰性変力作用が心筋保護的に作用するか否かは明らかではない。そこで本研究ではまず心筋虚血下で NO の代謝産物である冠動静脈血中 nitrate/nitrite 総量が増加するか否かを検討した。さらに、虚血心筋において NO 合成阻害剤により NO 産生を抑制すると、カテコラミンやカルシウムによる心筋陽性変力作用が増強されるか否かを検討した。

### 【方法ならびに成績】

雑種成犬をネブタール麻酔下に開胸し、冠動脈左前下行枝を頸動脈からの体外バイパスチューブにて灌流した。バイパスチューブに装着した電磁流量計により平均冠血流量を測定し、同時に冠灌流圧をモニターした。灌流域心内膜側心筋に設置した超音波クリスタルディメンジョンゲージにより心筋長の変化を測定し、心筋収縮性の指標として心筋短縮率を求めた。冠動静脈血の酸素飽和度・乳酸及び・NO 濃度 (グリース法) を測定し、心筋酸素消費量・心筋乳酸摂取率・冠動静脈 nitrate/nitrite 濃度較差 (VA (NO) D) を求めた。さらに、マイクロスフェア法を用いて心筋の内外膜層血流量を求めた。虚血の程度と NO 産生の関連を検討するため心行動態の安定後、バイパスチューブ狭窄により冠血流量を 40, 67, 80 及び 100% 低下させた。ついで、NO と収縮の関係を検討するため、冠血流量を 60% に低下させるように冠灌流圧を低下・固定し、イソプロテレノール (75, 150 ng/kg/min) 静脈内投与による、心筋短縮率および乳酸摂取率の変化を計測した (対照群)。ついで、同じプロトコルで L-NAME 10 µg/kg/min の持続冠動脈内注入下に同様の検討を行った (L-NAME 群)。さらに同様の検討を、イソプロテレノールの代わりに CaCl<sub>2</sub> (1.5, 3.0 µmol/kg/min) 冠動脈内投与下に行った。

1. 非虚血下では、VA (NO) D は  $4.4 \pm 1.6 \mu\text{M}$  であったが、冠血流量を 40, 67, 80 及び 100% 低下させると、VA (NO) D は  $8.2 \pm 2.8$ ,  $12.4 \pm 4.2$ ,  $22.4 \pm 5.4$ , 及び  $29.3 \pm 8.5 \mu\text{M}$  へと増加した。部分虚血の場合は VA (NO) D は虚血後 10 分で最大になり 30 分で安定したが、冠血管完全結紮 (100% 低下) 群では虚血発生 40 分で最大になりその後やや低下し再灌流後にさらに VA (NO) D は増加した。またこの心筋虚血による冠静脈血中の NO 産生増加は、L-NAME にて抑制され、このとき冠血流量と乳酸摂取率は L-NAME 投与により低下した。L-NAME の作用は L-

arginine 投与にて消失した。

2. 対照群にて冠血流量を60%に低下させると、心筋短縮率、乳酸摂取率は低下した。VA (NO) D は非虚血下では  $4.1 \pm 2 \mu\text{M}$  であったが虚血下では  $12 \pm 3 \mu\text{M}$  に増加した。このとき、イソプロテレノール静脈内投与にて心筋短縮率は増加したが乳酸摂取率は更に低下した。L-NAME 投与下に同様の検討をすると、イソプロテレノール投与による心筋収縮率増加作用は、対照群に比べ増強したが、乳酸摂取率の低下は増大した。

3. 冠血流量を60%に低下させた虚血心において、 $\text{CaCl}_2$  を冠動脈内投与すると、心筋短縮率は増加したが乳酸摂取率は更に低下した。L-NAME 投与下では、VA (NO) D は非投与群に比べ著明に低下した。 $\text{CaCl}_2$  投与にて心筋短縮率増加作用は、対照群に比べ増強したが、乳酸摂取率の低下は増大した。6-hydroxydopamine にて除神経しても同様の結果であった。

#### 【総括】

1. 以上より、心筋虚血の程度に応じて NO 産生は増加すること、虚血が持続すると NO 産生がやや低下するものの再灌流により、冠静脈中の NO 産生が再び増加することが示された。さらに虚血心筋にて産生される NO は冠血流量調節に関与することが示された。

2. 虚血心において、 $\beta$  アドレナリン受容体刺激及び Ca 負荷による陽性変力作用が NO 合成阻害剤投与下で増強された。この時、嫌気性代謝は増悪したことから、NO は虚血心においては心筋収縮抑制・代謝改善作用を有することが示された。

3. 心臓への神経支配を遮断しても心筋の収縮性の増加が NO 合成阻害剤投与下で増強されたことより、NO は、交感神経節からのカテコラミン遊出抑制を介してではなく、直接心筋に作用して、その収縮を低下させることが示された。

本研究の結果は心筋虚血により産生された内因性の一酸化窒素が陰性変力作用を示し心筋保護的に作用する可能性を示している。このことは狭心症、心筋梗塞、虚血性心不全の病態解明や治療開発の面で重要であり臨床的意義が深いと考えられる。

#### 論文審査の結果の要旨

一酸化窒素 (NO) は心臓では、種々の薬物や機械的刺激により産生され、冠血管弛緩作用のみならず、心筋収縮抑制作用、血小板凝集抑制作用を有するが、心筋虚血下での NO の動態、及びその役割は明らかではなかった。本研究では麻酔開胸犬心標本を用い、虚血・再灌流により心臓での NO 産生量は増加すること、さらに虚血心筋にて産生される NO は冠血流量調節に関与することを明らかにした。また、虚血性心不全において NO 合成阻害剤により NO 産生を抑制すると、カテコラミン ( $\beta$  受容体刺激) や細胞内カルシウム増加に対する心筋陽性変力作用が増強され、虚血心筋代謝が増悪することを示した。本研究の結果は心筋虚血により産生される内因性 NO が陰性変力作用・心筋酸素需要軽減作用を介し、心筋保護的に作用する可能性を示している。これらの成績は、心筋虚血時の NO の生理的役割解明の観点から重要であり臨床的にも意義が大きく、学位授与に値すると考えられる。