

Title	Plasma Adenosine Levels Increase in Patients With Chronic Heart Failure
Author(s)	船矢, 寛治
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40775
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	船 矢 寛 治
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 3 7 3 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平成10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	Plasma Adenosine Levels Increase in Patients With Chronic Heart Failure (慢性心不全における血漿アデノシン増加作用)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松 澤 佑 次 (副査) 教 授 堀 正 二 教 授 松 田 暉

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

アデノシンは、心血管障害に対してアデノシンA₁～A₃受容体を介し保護的に作用する。虚血心におけるアデノシン産生増加・心保護作用はよく知られているが、慢性心不全においてアデノシンが増加するか否かは明らかにされていない。また、虚血心においてアデノシンが有する心保護効果には、心筋・冠血管アデノシン産生酵素ecto-5'-nucleotidaseの活性化が重要であり、この活性化がアデノシン産生を増強させ心保護作用を発現する。このアデノシン産生酵素ecto-5'-nucleotidaseは心筋・冠血管より遊離し血中でその活性を維持することが知られている。本研究では、慢性心不全において血漿アデノシン濃度が増加するか否か、また、そのメカニズムにアデノシン産生酵素ecto-5'-nucleotidase活性の増加が関与するか否かを検討した。

【方法ならびに成績】

プロトコール1 対象は、慢性心不全患者71人(平均年齢52±2歳)の心不全群と健常人64名(平均年齢50±2歳)の対照群から構成される。心不全群の内訳は、陳旧性心筋梗塞由来の虚血心不全40人と弁疾患(17人)ならびに拡張型心筋症(14人)由来の非虚血性心不全31人からなる。また、心不全群をNYHA心機能分類別に区分すると、NYHA I (19), NYHA II (24), NYHA III (19), NYHA IV (9)から構成される。本症例では、血漿アデノシン濃度に影響を及ぼす1)肝・腎・血液障害を有する患者、2)アミノフィリン、テオフィリン、ドーパミン、ベスナリノン、 α -blockerなどの薬剤を服用している患者は対象から除外した。採血は、絶飲絶食状態の早朝空腹時に、15分間ベット上安静後に採取し、直ちにアデノシン分解抑制(2'-deoxycoformycin)・再摂取抑制剤(dipyridamole)を含むサンプルチューブに注入し、冷却遠心機にて上清を分離後(4℃, 1000g, 15分)、血漿アデノシン濃度ならびに血漿カテコラミン濃度を測定した。

1. NYHA心機能分類の程度と血漿アデノシン濃度の関係 心不全群の血漿アデノシン濃度は虚血性・非虚血性心不全にかかわらず増加(218±23, 211±21 vs. 62±3 nmol/L(健常人))し、また、心不全症状の重症度に応じて増加した。
2. 心不全治療開始30日後の血漿アデノシン濃度変化 心不全群において、血漿アデノシン濃度は心不全の重症度に応じて上昇したが、強心薬・利尿剤などの心不全治療によるNYHA心機能分類の改善とともに血漿アデノシン濃度

は低下した ($P < 0.05$)。

プロトコール 2 慢性心不全患者36人 (平均年齢 50 ± 2 歳, NYHA 2.60 ± 0.21) の心不全群と, 健常人25名 (平均年齢 49 ± 2 歳) の対照群において血漿アデノシン濃度・ecto-5'-nucleotidase 活性ならびに全血球成分 ecto-5'-nucleotidase 活性を測定した。また, 心不全 ($n=5$)・非心不全患者 ($n=8$) において, 冠静脈洞-大動脈近位部間で産生される血漿アデノシン濃度を測定した。さらに, 心不全群において採取した一部左心室筋 ($n=4$) と心臓死以外にて死亡した剖検例から採取した左心室筋 ($n=3$) について ecto-5'-nucleotidase の immunoblot を行い, 比較検討を行った。

1. 血漿 ecto-5'-nucleotidase 活性の測定 心不全群の血漿 ecto-5'-nucleotidase 蛋白量・活性は健常人に比べ, 有意な増加を示し (0.72 ± 0.03 vs. 0.54 ± 0.02 nmol・mg protein⁻¹ min⁻¹, $r=0.06$, $p < 0.001$), また, 血漿アデノシン濃度と正の相関を示した ($r=0.56$, $p < 0.01$)。

2. 左心室筋 ecto-5'-nucleotidase 活性測定と immunoblot 心不全群において, 心筋 ecto-5'-nucleotidase 蛋白量増加・活性化 (11.8 ± 3.7 vs. 3.00 ± 0.17 nmol・mg protein⁻¹ min⁻¹, $p < 0.05$) を認めた。さらに, 心筋 ecto-5'-nucleotidase 蛋白量増加は, 心筋膜分画のみならず細胞質分画においても認められた。

3. 冠静脈洞-大動脈近位部間で産生される血漿アデノシン濃度の測定 心不全群において, 冠動脈血アデノシン濃度較差は対照群に比べて有意に増加した (218 ± 43 vs. 8 ± 6 nmol/L (健常人), $p < 0.01$)。

4. 血漿カテコラミン濃度と血漿アデノシン濃度の関係 心不全群の血漿カテコラミン濃度は NYHA 分類の程度に応じて増加し, また, 血漿アデノシン濃度と正の相関を示した ($r=0.46$, $p < 0.001$)。

5. 血漿 ecto-5'-nucleotidase 活性と血漿カテコラミン濃度の関係 心不全群の血漿 ecto-5'-nucleotidase 活性は血漿カテコラミン濃度と正の相関を示した ($r=0.44$, $p < 0.005$)。

【総括】

慢性心不全患者の血漿アデノシン濃度は虚血性・非虚血性心不全にかかわらず内因性に増加しており, 心不全症状の重症度に応じて増加した。かかるアデノシン濃度上昇はカテコラミン・レニン-アンジオテンシン・サイトカインなどの心不全増悪因子に対する内因性代償作用である可能性が示唆された。また, 心不全群の血漿アデノシン濃度増加のメカニズムに, 血漿および心筋 ecto-5'-nucleotidase 蛋白量増加・活性化が関与しており, さらに, そのメカニズムに血漿カテコラミン濃度が関与している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

アデノシンは, 生体・組織・細胞機能を調節する重要な体液因子の一つであり, その産生調節は, アドレナリン受容体活性が司っている。近年, アデノシンが虚血性心筋不全を改善し, 心筋壊死を縮小することが報告され注目されている。アデノシンは, レニン・アンジオテンシン系産生抑制, β -アドレナリン受容体抑制, カテコラミン遊出の抑制, TNF- α などサイトカイン産生抑制作用を有するため, 内因性アデノシンが虚血性心疾患のみならず慢性心不全の病態生理に重要な役割を果たす可能性が考えられる。しかし, 慢性心不全において血漿アデノシン濃度が増加するか否かは不明であった。本論文は, 慢性心不全の血漿アデノシン濃度が虚血性・非虚血性心不全にかかわらず内因性に増加し, また, 心不全症状の重症度に応じて増加することを明らかにした。さらに, その分子機構を検討したところ, 血漿・心筋アデノシン産生酵素 ecto-5'-nucleotidase 蛋白量増加・活性化が関与しており, さらに, この ecto-5'-nucleotidase 活性化に血中カテコラミン濃度が関与している可能性が示唆された。以上から, 慢性心不全における血漿アデノシン濃度増加は, 病態生理学的には, 心不全増悪因子に対する内因性代償作用である可能性が示唆され, また, 将来的に慢性心不全の新しい治療にある可能性を示唆するきわめて重要な知見であり, 学位の授与に値すると考えられる。