



Title	Cardioprotective Effect of Diadenosine Tetraphosphate (AP 4 A) Preservation in Hypothermic Storage and Its Relation with Mitochondrial ATP-sensitive Potassium Channels.
Author(s)	Ismayil, Ahmet
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41809">https://hdl.handle.net/11094/41809</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#">ご参照ください</a> 。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名	イスマイル アヘメト Ismayil Ahmet
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 15303 号
学位授与年月日	平成12年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系専攻
学位論文名	Cardioprotective Effect of Diadenosine Tetraphosphate (AP4A) Preservation in Hypothermic Storage and Its Relation with Mitochondrial ATP-sensitive Potassium Channels. (心保存におけるAP4AのミトコンドリアATP依存性Kチャンネルを介する心筋保護効果)
論文審査委員	(主査) 教授 松田 暉  (副査) 教授 白倉 良太 教授 堀 正二

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

心臓移植における心保存においては現状の心保存液にて安全限界が4時間という制限があり、このことがドナー不足や graft failure 等、心移植の大きな問題点となっている。最近、長時間の虚血前に予め短時間の虚血を数回繰り返しておくことにより心筋の虚血耐性が向上するという現象、いわゆる ischemic preconditioning (PC) が報告され、その心筋保護効果には mitochondrial  $K_{ATP}$  channel の関与することが報告されており、その臨床応用が期待されるものの未だに実用化されていない。一方、我々は高エネルギーリン酸物質である diadenosine tetraphosphate (AP4A) が、虚血前投与または心筋保護液に添加した場合に PC と同様の心筋保護効果を有することを報告してきた。そこで、AP4A の保存心における心筋保護効果及びその保護メカニズムにおける mitochondrial  $K_{ATP}$  channel の関与を検討し、その pharmacological preconditioning の臨床応用の可能性を検討した。

#### 【方法】

ラット摘出灌流心モデルを用い、心保存液 (Eurocollin's 液) にて8時間の低温心保存及び20minの再灌流を行った。虚血再灌流後の心機能 (Left ventricular systolic pressure, LVSP;  $dp/dt$ ; Rate-pressure production, RPP)、心拍数 (HR)、冠動脈流量 (CF) を計測し、虚血前値に対する回復率を算出した。また、再灌流時の心筋酵素 (CPK; LDH) の流出量を測定した。AP4A (80  $\mu$ M) を保存液に添加した群 (A群、n=8)、無添加群 (C群、n=10) 及び AP4A と mitochondrial  $K_{ATP}$  channel の阻害剤である 5-HD (100  $\mu$ M) を添加した群 (A+5 HD群、n=8) に分けて比較検討した。

#### 【結果】

心機能、心拍数及び冠動脈流量の回復率はC群 (LVSP:  $42 \pm 9\%$ ;  $dp/dt$ :  $40 \pm 12\%$ ; RPP:  $28 \pm 6\%$ ; HR:  $66 \pm 12\%$ ; CF:  $38 \pm 12\%$ ) に比べてA群では (LVSP:  $54 \pm 14\%$ ;  $dp/dt$ :  $53 \pm 10\%$ ; RPP:  $46 \pm 11\%$ ; HR:  $85 \pm 9\%$ ; CF:  $50 \pm 11\%$ ;  $p < 0.05$ ) 有意に高値であった。再灌流時の心筋酵素の流出量はC群 (CPK:  $55.8 \pm 36.3$  IU/g; LDH:  $34.7 \pm 20.7$  IU/g) に比べてA群では (CPK:  $17.1 \pm 10.7$  IU/g; LDH:  $11.9 \pm 12.0$  IU/g;  $p < 0.05$ ) 有意に低値であった。AP4A の心筋保護効果は A+5 HD 群では有意に減少した (LVSP:  $36 \pm 12\%$ ;  $dp/dt$ :  $35 \pm 13\%$ ; RPP:  $25 \pm 6\%$ ; HR:  $71 \pm 8\%$ ; CF:  $38 \pm 6\%$ ; CPK:  $46.7 \pm 17.6$  IU/g; LDH:  $29.2 \pm 7.6$  IU/g)。

#### 【総括】

1. Eurocollin's 液を用いた 8 時間心保存モデルにおいて AP 4 A の添加により虚血再灌流後の心機能の回復率が有意に改善され、心筋酵素の流出量が有意に軽減した。
2. mitochondrial  $K_{ATP}$  channel の阻害剤である 5-HD を添加することにより AP 4 A の心筋保護効果は抑制された。
3. 以上より保存心における AP 4 A の心筋保護効果及びこの保護効果の機序には mitochondrial  $K_{ATP}$  channel を介する PC と同様の作用メカニズムの関与が示された。このことにより AP 4 A は新たな Pharmacological preconditioning agent として心移植に応用しうる可能性が示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

AP 4 A の虚血心筋における保護効果、保護メカニズム及び ischemic preconditioning との関係に関する研究は心臓外科領域の大きな課題である心筋虚血再灌流障害の抑制に新たな解決方法を示し、開心術並びに心移植術にも応用しうる可能性を示した。また、難題にされた ischemic preconditioning の臨床応用にも新たな方法論を確立し、研究面でも、臨床面でも価値があると考えられます。従って、この研究は学位に値するものと認める。