

論文内容要旨

【研究目的】

筋肉に対し微小な長さ変化を入力する時、骨格筋、血管平滑筋および心筋で、その収縮性が低下することが知られている。我々は、イヌ心外膜側から心臓 (whole heart) に連続的な振動を入力するとき、その発生圧が低下すること、およびその圧低下の程度が、心臓自体の収縮性と関連することを報告してきた (Koiwa et al. 1992)。また、時相を制御し拡張期に限定して振動を入力すると、実験的にも臨床的にも心臓の拡張性が改善し、しかも冠動脈血流も増大すること、さらにそれらの程度は、病的状態であるほど大であることも報告してきた。このような瞬時の長さ変化に対する筋肉の応答は、クロスブリッジ動態を反映するものと考えられている。しかしながら、whole Heart で見られた、振動に伴う圧低下が収縮性に依存するということが、心筋 (筋肉) の固有の性質か否か。また、そうであるならば、心筋自体の収縮性変化が、この低下の程度にどう影響するかについて、殊にクロスブリッジ動態をふまえて検討した報告はない。

一方、不全心におけるカルシウム/クロスブリッジ動態の異常が注目されている (Hajjar et al. 1992) が、生理的に拍動している心筋で、それらを推定しうる方法は報告されていないと思われる。我々は、上記のごとく、振動入力が直接的に心筋クロスブリッジに作用して発生張力を低下させることに着目し、この方法が拍動心筋におけるカルシウム/クロスブリッジ動態の異常の検出に有用か否かを検討した。

従って、本研究では、標本としてラット摘出単収縮標本を用い、心筋収縮性は、カルシウム/クロスブリッジ動態に異なった作用機序で収縮性を変化させる条件を与えた。このような “pathophysiological” な条件下において、振動入力に伴う張力低下がどう変化するか、また、その変化の仕方に、与えた条件の違いが反映され得るのか検討した。

【方法】

ラット摘出右室乳頭筋 ($n=13$) を使用。単収縮 (twitch) 標本において、その発生張力 (relative Tension : relative T) と、正弦波振動入力 (周波数 50Hz, 振幅 1% L_{max} : (L_{max} : 最大張力を発生する筋長)) に伴う発生張力低下の程度 (Tension Depression) を測定した。このとき、収縮性を変化させる以下の条件を与えた。灌流溶液 (Krebs-Henseleit) 中の Ca^{2+} 濃度変化 (0.5~5.0mM/l (milimole per liter)), 2,3-butanedione monoxime (BDM)(0~6mM/l) または isoprenaline (10^{-9} ~ 10^{-6} mM/l) の投与、一方、初期筋長 (75% L_{max} ~95% L_{max}) を変化させた。これらは、すでに報告したクロスブリッジ動態モデル (Honda et al.

1994ab, 1996) の各々異なったプロセスに作用し収縮性を変える条件である。

【結 果】

カルシウム/クロスブリッジ動態の異なった方法で収縮性を変化させたとき、発生張力と振動入力に伴う張力低下の関係には、条件の違いが反映された。すなわち Ca^{2+} 濃度変化および初期筋長を変化させた場合、Tension Depression は relative T の増加に対し減少傾向を呈した。その傾きは、 Ca^{2+} 濃度変化で大きく、初期筋長の変化では小であった。BDM を加えた場合、Tension Depression は relative T がかわっても、ほぼ同一であった。一方、isoprenaline を加えた場合、Tension Depression は、 Ca^{2+} 濃度変化における Tension Depression の傾きよりさらに急峻に減少する傾向を示した。

【結 論】

発生張力と、振動入力に伴う発生張力低下の程度の関係は、心筋が“pathophysiological”な条件下でカルシウム/クロスブリッジ動態の異なったプロセスに影響を受けているとき、それらの違いを反映しうる可能性があることが示唆された。

【本研究の意義】

微小な振動入力に対する応答をみることで、心筋のカルシウム/クロスブリッジ動態の異常、殊に、どのプロセスに異常があるのかが推定しうる可能性が示された。臨床的な微小振動測定法の開発 (Kanai et al. 1996) および胸壁からの振動入力による左室機能の制御 (Koiwa et al. 1997) とも相俟って、本法は不全心の病態の把握上、有用な計測法になりうると考えられる。

審査結果の要旨

心不全における拡張障害の重要性は、それが冠血流量を阻害し、かつ Frank-Starling 機序を介して収縮機能を低下させることなどから、近年一層重視されている。この拡張障害は基本的には細胞内小胞体のカルシウム動態、心室の後負荷、そして心筋収縮/拡張の均一性の異常などに起因するが、その根底には、線維細胞の増生という組織的な変化と共に、心筋の収縮蛋白（アクチン、ミオシン）と調節蛋白（トロポニン/トロポミオシン系）の機能的あるいは構造的変化が存在すると想定されている。しかしながらこの心筋の収縮、調節蛋白系からなる最小の基本要素、心筋クロスブリッジについて、その生理的な機能を検討したものは、柳田ら、あるいは Spudichi らの “motility assay” を心筋に応用した、精製アクチン、ミオシンによる実験報告が散見されるのみである。より生理的な拍動条件下での検討は今まで試みられていない。

既に著者らのグループは、時相を制御した微小振動を心臓壁に入力することで、心筋クロスブリッジへの直接作用を介しての左室圧制御が可能であることを実験的および臨床的に報告してきた。

本論文は、不全心に存在する心筋クロスブリッジ動態の異常、殊にどのプロセスに異常が存在するのかを、“外部微小振動の入力”という、著者らの確立した方法の導入によって、生理的な拍動状態においても把握することが可能かどうか、実験的に検討したものである。すなわちラット拍動摘出乳頭筋標本を用いて、カルシウム動態、あるいはクロスブリッジ動態上異なるプロセスに作用すると考えられる各種薬剤を投与した上で、正弦波的長さ振動を加え、そのときの発生張力変化を観察した。その結果、正弦波振動により発生張力は低下し、その性質は開胸心又は摘出心でみられた発生圧低下と極めて類似しており、この現象が心筋固有の性質に基づくことが示唆された。更に著者らは、カルシウム動態が変化した時の張力変化は、クロスブリッジ動態が変化した時の張力変化とは異なること、クロスブリッジに対する影響も、どのプロセスに作用するかによって応答が異なることを示した。これらのことは、様々の原因で心筋の収縮性が低下した場合、それが潜在的にあって一見区別することが困難な場合でも、微小振動の応答（発生張力の変化）を観察することによって、根底にある心筋クロスブリッジの変化を顕在化しうることを示唆している。すでに述べた様に、臨床上、患者胸壁上からの微小振動入力によって心機能を変化させうること、また微小振動入力の大さをミクロンレベルまで正確に把握できるようになったという著者らのグループからの報告を考えると、将来、本法によって、これまでは不可能であった不全心患者の心筋カルシウム動態、あるいは収縮蛋白の異常が、より詳細に検討される可能性を示したといえよう。以上より本論文は学位論文に値すると思われる。