

氏 名 (本籍) 関 口 洋 平

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 医 第 3002 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 9 年 9 月 10 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 62 年 3 月 14 日
岩手医科大学医学部卒業

学 位 論 文 題 目 Distribution of β -Adrenergic Receptor in
Border Zone : Effects of Reperfusion and
Ischemic Preconditioning.

(虚血境界域における β アドレナリン受容体の分
布 : 再灌流と心筋虚血プレコンディショニングの
影響)

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教授 白 土 邦 男 教授 田 林 暁 一

教授 柳 澤 輝 行

論文内容要旨

研究目的

以前の研究では、虚血域の周りにある虚血境界域 (Border Zone=BZ) は様々な見地から研究されており、電気生理学的、代謝的、血流的、心機能的な変化などについて調べられていた。しかし、BZの β アドレナリン受容体 (β -adrenergic receptor=BAR) の分布についての研究は少なく、特に血流で定義されたBZのBARは研究されていない。我々は、もしも血流で定義されたBZにおいて機能するBARが増加していたなら、BARの刺激は心筋壊死域の拡大や悪性不整脈の出現に関与するかもしれないという仮説をたてた。故に、BZのBARの結合量と、さらにそれが再灌流や心筋虚血プレコンディショニング (Ischemic Preconditioning=IP) により影響されるのかを検討した。

研究方法

雄のウィスターラットを用い、冠動脈を60分閉塞し虚血終了5分前にプロプラノロール (1mg/Kg) を静注した1群 (n=3)、冠動脈を15分閉塞した2群 (n=7)、60分閉塞した3群 (n=7)、60分閉塞した後に5分再灌流した4群 (n=5)、IP (3分閉塞後に2分再灌流を2度繰り返す) した後に60分閉塞し5分再灌流した5群を作成した。親水性 β アンタゴニストの ^3H -CGP12177 (1nmol/Kg) と血流の指標の ^{14}C -iodoantipyrineをそれぞれのラットに静脈投与した後に屠殺した。取り出した心臓から、厚さ20 μm の切片を作成し、2重核種を使用できるイメージングプレート法を用いて、 ^3H -CGP12177と ^{14}C -iodoantipyrineは測定された。BZは、心室中隔の血流量の20%–50%の低灌流域 (LPZ)、50%–80%の中等度灌流域 (MPZ) に分けられた。BZのBAR結合量は、親水性 β アンタゴニストである ^3H -CGP12177のBZの値を心室中隔の値の比で表した (B-%IVS)。また、BZの単位血流量当たりのB-%IVSが計算された (B/F-%IVS)。

研究結果

1群のB-%IVSは、血流量に依存していた。また、B/F-%IVSは、LPZとMPZに差は無く、ほぼ100%近い値であった。よって、1群は、非特異的結合量を反映していると考えられた。2群と3群の比較では、3群のB-%IVS (LPZ: $54.4 \pm 13.4\%$ vs. $42.4 \pm 5.2\%$, $p < 0.05$. MPZ: $85.8 \pm 4.1\%$ vs. $73.6 \pm 6.4\%$, $p < 0.01$) とB/F-%IVS (LPZ: $172.4 \pm 29.7\%$ vs. $128.8 \pm 15.5\%$, $p < 0.01$. MPZ: $130.6 \pm 7.3\%$ vs. $113.0 \pm 5.3\%$, $p < 0.01$) はともに、2群より明らかに高かった。

た。4群のB-%IVS (LPZ : $76.0 \pm 5.3\%$ vs. $54.4 \pm 13.4\%$, $p < 0.01$. MPZ : $97.7 \pm 12.4\%$ vs. $85.8 \pm 4.1\%$, $p < 0.05$) とB/F-%IVS (LPZ : $203.8 \pm 14.7\%$ vs. $172.4 \pm 29.7\%$, $p < 0.05$. MPZ : $148.0 \pm 11.8\%$ vs. $130.6 \pm 7.3\%$, $p < 0.01$) はともに, 3群より明らかに高かった。5群のB-%IVS (LPZ : $58.4 \pm 6.8\%$ vs. $76.0 \pm 5.3\%$, $p < 0.05$. MPZ : $83.6 \pm 7.0\%$ vs. $97.9 \pm 12.4\%$, $p < 0.05$) とB/F-%IVS (LPZ : $148.2 \pm 17.4\%$ vs. $203.8 \pm 14.7\%$, $p < 0.01$. MPZ : $128.3 \pm 7.2\%$ vs. $148.0 \pm 11.8\%$, $p < 0.01$) はともに, 4群より明らかに低かった。2群, 3群, 4群において, LPZのB/F-%IVSはMPZのそれよりも明らかに高かった。しかし, 5群では, 有意差はなかった。

これからの結果をまとめると, 血流で定義されたBZのCGP結合量の変化は, 特異的結合量の変化を反映した。血流で定義されたBZのBAR結合量は, 虚血の時間が長い程多かった。再灌流により, BAR結合量は増加し, IPにより, その増加は抑制された。単位血流当たりのBAR結合量は, 虚血時や再灌流時において, 虚血が軽度な領域より重度な領域の方で多くBZ内に不均一性を有したが, IPは, その不均一性を消失させた。

これらの結果から, BZの β レセプター刺激系が, 虚血時や再灌流時の心筋障害や不整脈出現に関与することが考えられた。また, BZの β レセプター刺激系は, IPにより抑制されることが示唆され, IPの心筋保護効果や抗不整脈効果との関連性が示唆された。

審査結果の要旨

急性心筋虚血時、虚血部心筋の β アドレナリン受容体 (β AR) は増加することが報告されている。しかし、虚血境界領域の β ARの変化については、境界領域を何を指標にして設定するか、また、作成された境界領域が非常に狭く、微量の心筋サンプルを用いた β ARの測定が困難であることから、その挙動を知ることは困難であった。

本研究では、double imaging plate法を用いて、虚血時の心筋血流分布を検出し、同一標本での心筋 β ARの分布を測定した。また、虚血境界領域での心筋 β ARの変化に、虚血 preconditioning が与える影響についても検討した。

27匹のratを5群に分けた。左前下行枝結紮後、Group 1ではpropranolol 1mg/kgを投与後60分間虚血、Group 2では15分間の虚血、Group 3では60分間の虚血、Group 4では60分間の虚血の後5分間の再灌流、Group 5では3分間2 cycleの虚血 preconditioning 後60分間の虚血、5分間の再灌流を行った。冠血流の指標として 14 C-iodoantipyrine、 β ARのligandとして、 3 H-CGP12177をratに投与、ratの心筋切片を、TR-plateに2週間、UR-plateに2週間密着させ現像したplateをimage analyzerをもちいて、解析し心筋血流と β ARの分布を観察した。

対照となる心室中隔の血流を100%とし、20–50%の血流がある部分をLow Perfused Zone (LPZ)、50–80%の血流のある部分をModerate Perfused Zone (MPZ)と境界域を二つに分けた。Group 1では、投与された 3 H-CGP12177が特異的に β ARに結合することが他のGroupの結果との比較で確認された。15分間虚血のGroup 2と60分間虚血のGroup 3では、Group 3の方が有意に境界域の β ARが増加しており、いずれもMPZよりLPZで高いことが示された。増加した β ARは再灌流を行うとLPZ、MPZ両方で増加し(Group 4)、preconditioningを加えると(Group 5)、この増加は抑制されることが示された。

虚血境界域での β ARの測定は、その技術的困難さから、検討した報告はない。本研究では、imaging plate法を用いる事により、境界域を心筋血流量からの評価で規定し、その部位の β ARを測定した報告であり、意義深い。境界域での β ARの増加はpreconditioningを加えることで抑制されたことからpreconditioningによる梗塞域の拡大の抑制、不整脈発生の予防などの機序の一部を説明するものであり臨床的にもきわめて興味深い。よって、本論文は学位に値すると考えられる。