

(別紙様式第3号)

## 論 文 要 旨

### 論 文 題 目

Determination of oxidative stress and cardiac dysfunction after  
ischemia/reperfusion injury in isolated rat hearts

(ラット心筋虚血/再灌流障害モデルにおける酸化ストレスと心機能障害)

氏名 稲福 有



はじめに	:	心筋虚血 / 再灌流 (ischemia / reperfusion; I/R)
障害モデルにおいて	活性酸素種による酸化ス	
トレスは	心機能障害に影響を及ぼすと考えら	
れている。		
目的	:	ラット心筋虚血 / 再灌流モデルにお
ける酸化ストレスの	定量評価および心機能障	
害への影響を	検討した。	
対象と方法	:	Langendorff装置を用い、ラット摘
出心臓による	I/R障害モデルを作成した。摘出	
心臓は十分に	酸素化 ( $PaO_2 > 600\text{mmHg}$ ) した	
Krebs-Henseleit Solution (KHS)	で灌流した後、St Thomas 液で心	
停止を得、その後	同様のKHSで再灌流した。酸	
化ストレス度と	心機能障害の関係を評価する	
ため、KHS液のみ	灌流したものを I/R-0 群、30分	
間の心停止後	30分間再灌流したものを I/R-1 群、	
15分間心停止後	15分間再灌流の I/R を 2 回繰り返	
返したものを	I/R-2 群に群別した。left ventricular	
developed pressure (LVDP)	、left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP)	、positive
maximum left ventricular	developing pressure (max LV dP/dt) そして coronary flow (CF)	
を測定し、	灌流液中の CK および心筋中の	

adenosine triphosphate (ATP) を測定した。	さらに DNA の酸化
障害マーカーである 8-hydro-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) を免疫	
組織化学的および定量的に評価した。	
結果 : 最終の LVDP および max LV dP/dt 値は I/R-2 群	
で I/R-1 群よりも有意に低く、CF は I/R の 2 群で	
有意に低下した。免疫染色では I/R 後の心筋細	
胞において有意に 8-OHdG が検出され、心筋 DNA	
中の 8-OHdG 量は I/R-0、I/R-1、I/R-2 群でそれぞれ	
1.69±0.08、1.99±0.11、2.16±0.12 pg/μgDNA であり I/R-2 群に	
において I/R-0 群よりも有意に高値であった (p=0.01)。	
心筋中の ATP 値は 3 群とも同等であり、CK 値も	
3 群間に有意差はなかった。	
結語 : ラット I/R モデルにおいて 8-OHdG の産生	
が免疫組織化学的および定量的に証明された。	
I/R 後の 8-OHdG 産生量および心機能低下は心筋障	
害を伴わず、虚血時間よりも I/R の回数に影響	
されることが示唆された。また、I/R 後に CF の	
有意な低下を認めたが、I/R の回数と CF 低下の	
関連は証明できなかった。	

(別紙様式第7号)

## 論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	稲福 斉
論文審査委員	審査日	平成 24年 7月 11日	
	主査教授	松下 正之	
	副査教授	西巻 正	
	副査教授	筒井 正人	
(論文題目)			
Determination of oxidative stress and cardiac dysfunction after ischemia/reperfusion injury in isolated rat hearts			
(論文審査結果の要旨)			
上記論文の背景、目的、研究内容、研究成果を審査し、その結果を以下に要約する。			
1. 研究の背景と目的			
急性心筋梗塞患者に対する再灌流療法(冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術)後や、長時間心停止下手術時における大動脈遮断解除後の心収縮能低下、不整脈発生といった再灌流障害の発生が問題となっており、その発生機構と対策が重要と考えられている。			
近年、心筋虚血/再灌流障害(ischemia/reperfusion injury; I/R)の発生機序に活性酸素・フリーラジカルの発生による酸化ストレスの影響と細胞内 Ca <sup>2+</sup> 過負荷の関与が報告されている。			
本論文では、ラット心筋虚血/再灌流モデルにおける酸化ストレスの定量評価および心機能障害への影響を検討した。酸化ストレスの指標として、DNA の酸化障害マーカーである 8-hydro-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)を用いた。			
2. 研究内容			
Langendorff 装置を用い、ラット摘出心臓による I/R 障害モデルを作成した。摘出心臓は十分に酸素化(PaO <sub>2</sub> >600mmHg)した Krebs-Henseleit Solution(KHS)で灌流した後、St Thomas 液で心停止を得、その後同様の KHS で再灌流した。酸化ストレス度と心機能障害の関係を評価するため、KHS 液のみ灌流したものを I/R-0 群、30 分間の心停止後 30 分間再灌流したものを I/R-1 群、15 分間心停止後 15 分間再灌流の I/R を 2 回繰り返したものを I/R-2 群に群別した。Left ventricular developed pressure (LVDP)、Left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP)、Positive maximum left ventricular developing pressure (max LV dP/dt) そして Coronary flow (CF) を測定し、灌流液中の CK および心筋中の Adenosine triphosphate (ATP)を測定した。さらに 8-OHdG を免疫組織化学的および定量的に評価した。結果はラット I/R モデルにおいて 8-OHdG の産生が免疫組織化学的および定量的に証明された。I/R 後の 8-OHdG 産生量および心機能低下は心筋障害を伴わず、虚血時間よりも I/R の回数に影響されることが示唆された。また、I/R 後に CF の有意な低下を認めたが、I/R の回数と CF 低下の関連は証明できなかった。			
3. 研究成果の意義と学術的水準			
本研究は心筋虚血/再灌流障害における酸化ストレスの影響を免疫組織化学的および定量的に証明した。さらに虚血/再灌流による心機能低下は虚血時間よりも虚血/再灌流の回数に影響することが示唆され、今後の酸化ストレス抑制に注目した心筋保護液や心筋保護方法の開発に期待できる。			
以上により、本論文は学位授与基準を満たすものであると判断した。			

- 備考 1 用紙の規格は、A4 とし縦にして左横書きとすること。  
 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。  
 3 \*印は記入しないこと。