

(別紙様式第3号)

医研 288

論 文 要 旨

論 文 題 目

Effects of landiolol on mechanical and metabolic changes in
rat reperfused ischaemic hearts.

(ラット虚血-再灌流心臓の機械的及び代謝的变化に対する landiolol の効果)

氏 名 坂梨 真木子 

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------|---|---|----|---|---|---|-----|----|-----|-----|----|----|------|---------|--------------|------|-------|----|-----|---|
| 【 目 的 】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 短 | 時 | 間 | 作 | 用 | 型 | の | ア | ド | レ | ナ | リ | ン | 性 | β | ₁ | 受 | 容 | 体 | | |
| 選 | 択 | 的 | 遮 | 断 | 薬 | で | あ | る | lan | di | ol | ol | は | 、 | 摘 | 出 | モ | ル | モ | ッ |
| ト | 心 | 臓 | の | 虚 | 血 | - | 再 | 灌 | 流 | 傷 | 害 | に | 対 | し | て | 保 | 護 | 的 | に | |
| 働 | く | と | 報 | 告 | さ | れ | て | い | る | 。 | し | か | し | 、 | lan | di | ol | ol | の | ど |
| の | よ | う | な | 作 | 用 | が | 保 | 護 | 効 | 果 | に | 寄 | 与 | し | て | い | る | か | に | |
| つ | い | て | は | 、 | 未 | だ | 不 | 明 | の | ま | ま | で | あ | る | 。 | そ | こ | で | 本 | |
| 研 | 究 | で | は | 、 | 虚 | 血 | - | 再 | 灌 | 流 | 心 | 臓 | の | 機 | 械 | 的 | な | ら | び | |
| に | 代 | 謝 | 的 | 変 | 化 | に | 対 | す | る | lan | di | ol | ol | の | 効 | 果 | を | 明 | ら | か |
| に | す | る | こ | と | を | 目 | 的 | と | し | た | 。 | こ | の | た | め | 心 | 機 | 能 | の | |
| 観 | 察 | に | 加 | え | て | 、 | 高 | エ | ネ | ル | ギ | - | 代 | 謝 | 物 | で | あ | る | ATP | |
| 等 | や | 脂 | 質 | 過 | 酸 | 化 | の | 指 | 標 | で | あ | る | mal | ondial | de | hyde | (MDA) | | | |
| の | 心 | 筋 | 組 | 織 | 含 | 量 | を | 測 | 定 | し | た | 。 | ま | た | 、 | 摘 | 出 | 大 | 動 | |
| 脈 | 標 | 本 | に | 及 | ぼ | す | lan | di | ol | ol | の | 影 | 響 | に | つ | い | て | も | あ | わ |
| せ | て | 検 | 討 | し | た | 。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 【 方 法 】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 麻 | 酔 | ラ | ット | よ | り | 心 | 臓 | を | 摘 | 出 | し | 、 | Lang | endorff | 灌 | | | | | |
| 流 | 装 | 置 | に | 装 | 着 | し | た | 。 | 摘 | 出 | 心 | 臓 | 標 | 本 | は | 、 | 酸 | 素 | 化 | |
| し | た | 栄 | 養 | 液 | で | 灌 | 流 | を | 続 | け | た | も | の | を | 非 | 虚 | 血 | 群 | 、 | |
| 25 | 分 | 間 | の | 虚 | 血 | お | よ | び | 20 | 分 | 間 | の | 再 | 灌 | 流 | を | 行 | っ | た | |

*要旨は3枚(1200字以内)にまとめること。

ものを虚血群とし、後者をさらに任意に4群
 に分け、栄養液または landiolol 30, 100, 300 μ M を投
 与した。薬液は、虚血開始直前の10分間持続
 注入した。実験では、心拍数に及ぼす薬液の
 影響を除くため、心房ペーシングを行い、左
 室拡張末期圧 (LVEDP)、左室発生圧 (LVDP: 左室圧と
 LVEDP の差)、左室圧一次微分最大値 (LVdP/dt_{max}) と
 平均冠流量を観察記録した。再灌流時には、
 冠流出液を分取して乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性
 を測定し、心機能観察終了時には、左室心筋
 を採取して高エネルギーリン酸化合物と MDA
 の心筋組織含量を測定した。さらに、心臓摘
 出後のラットから直ちに大動脈を摘出し、輪
 状標本を作成してその等尺性張力変化に及ぼ
 す landiolol の効果を観察した。



【結果】

虚血 - 再灌流は、LVDP, LVdP/dt_{max}, LVEDP を悪化さ
 せ、心筋のATP含量を減らし、心筋無機リン酸
 (iP) 含量と冠流出液中のLDHを増加させた。

Landiolol 30 μ M 投与群では、虚血 - 再灌流による

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|---|-----|---|---|---|---|---|-----------|-----------|-----------|----|-----|------|---------|-----------|-----|---------|---|-----|---|
| 心 | 機 | 能 | 障 | 害 | が | 更 | に | 悪 | 化 | し | 、 | LDH | が | よ | り | 増 | 加 | し | 、 | |
| 心 | 筋 | MDA | が | 有 | 意 | に | 増 | 量 | し | た | 。 | 一 | 方 | 、 | landiolol | 300 | μ M | | | |
| 投 | 与 | 群 | は | 心 | 機 | 能 | 障 | 害 | の | 改 | 善 | と | 心 | 筋 | ATP | 、 | iP | 、 | MDA | 含 |
| 量 | の | 回 | 復 | を | 示 | し | 、 | landiolol | 100 | μ M | 投 | 与 | 群 | は | 栄 | 養 | 液 | | | |
| 投 | 与 | 群 | と | 同 | じ | 傾 | 向 | を | 示 | し | た | 。 | KCl | で | 収 | 縮 | さ | せ | た | |
| 摘 | 出 | 大 | 動 | 脈 | 輪 | 状 | 標 | 本 | は | landiolol | 30 | - | 1000 | μ M | に | よ | り | | | |
| 有 | 意 | な | 弛 | 緩 | を | 生 | じ | 、 | landiolol | に | カ | ル | シ | ウ | ム | 拮 | 抗 | | | |
| 作 | 用 | が | 存 | 在 | す | る | 可 | 能 | 性 | を | 示 | 唆 | し | た | 。 | | | | | |
| 【 | 結 | 論 | 】 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Landiolol | は | 低 | 濃 | 度 | で | 心 | 筋 | 虚 | 血 | - | 再 | 灌 | 流 | 傷 | 害 | を | | | | |
| 悪 | 化 | さ | せ | 、 | 高 | 濃 | 度 | で | 傷 | 害 | を | 改 | 善 | さ | せ | た | 。 | 前 | 者 | |
| に | は | 活 | 性 | 酸 | 素 | 種 | の | 産 | 生 | が | 関 | 与 | し | 、 | 後 | 者 | に | は | カ | |
| ル | シ | ウ | ム | 拮 | 抗 | 作 | 用 | が | 関 | 与 | す | る | こ | と | が | 考 | え | ら | れ | |
| た | 。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

*要旨は3枚(1200字以内)にまとめること。(20×20)

| | | | | |
|---|---------------------|-----------------|--------|---|
| 報告番号 | * <u>課程博</u> 論文博 | 第 号 | 氏名 | 坂梨真木子 |
| 論文審査委員 | | 平成 19 年 2 月 6 日 | | |
| | | 主査教授 | 久木田 一朗 | 印 |
| | | 副査教授 | 山本秀幸 |  |
| | | 副査教授 | 岡本幸男 |  |
| (論文題目) | | | | |
| Effects of landiolol on mechanical and metabolic changes in rat reperfused ischemic hearts. | | | | |
| (ラット虚血-再灌流心臓の機械的及び代謝的变化に対する landiolol の効果) | | | | |
| (論文審査結果の要旨) | | | | |
| 上記論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容と学術的水準、研究成果ならびにその意義について慎重に審査し、次のような結論を得た。 | | | | |
| 1. 研究の背景と目的 | | | | |
| <p>本邦で開発され、臨床的には術中の不整脈発生を予防するために応用される短時間作用型の選択的アドレナリン性β1受容体遮断薬である landiolol は、その実験薬理学的特性として摘出モルモット心臓の虚血-再灌流傷害に対して保護的に働くと報告されている。しかしながら、landiolol のどのような作用が保護効果に寄与しているかについては不明のままである。本研究は、虚血-再灌流心臓の機械的及び代謝的变化に対する landiolol の効果を明らかにすることを目的とし、このため、左室拡張末期圧 (LVEDP)、左室発生圧 (LVDP: 左室圧とLVEDPの差)、左室圧一次微分最大値 (LVdP/dt_{max}) といった心機能の観察に加え、ATP等の高エネルギー代謝物と脂質過酸化の指標の malondialdehyde (MDA) の心筋組織含量等を測定し、さらには、摘出大動脈標本に及ぼす landiolol の影響についても検討した。</p> | | | | |

2. 研究内容と学術的水準

ラット虚血-再灌流心臓では、LVEDP、LVDP、LVdP/dt_{max}の悪化、心筋のATP含量の減少、心筋無機リン酸(iP)含量と冠流出液中のLDHの増加が観察された。Landiolol 30 μ M投与群では、虚血-再灌流により心機能がさらに悪化し、LDHがより増加し、心筋MDAが有意に増量した。一方、landiolol 300 μ M投与群は心機能障害の改善と心筋ATP、iP、MDA含量の回復を示し、landiolol 100 μ M投与群は栄養液投与群と同じ傾向を示した。他方、KClで収縮させた摘出大動脈輪状標本はlandiolol 30 ~ 1000 μ Mにより有意な弛緩を生じた。

以上の研究結果から、筆者らは、landiololの低濃度による心筋虚血-再灌流傷害の悪化には活性酸素種の産生が関与し、高濃度による傷害改善にはカルシウム拮抗作用の関与を示唆している。

本論文では、虚血-再灌流心臓の機械的及び代謝的变化に対するlandiololの効果に関して、薬理的に研究を進めており、その内容は学術的に高い水準にあるものと判断される。

3. 研究成果の意義

筆者らは今回の論文において、短時間作用型の選択的アドレナリン性 β 1受容体遮断薬であるlandiololの虚血-再灌流心臓における基本的な薬理作用を解析し、本薬剤の濃度によっては心機能障害増悪と改善の相反する効果が得られることを初めて明らかにした。これはlandiololの薬理学的特性並びに臨床応用に際して考慮すべきことの解明に一助となる知見を与えるもので、極めて有用な研究であると考えられる。

以上の結果から、本論文は学位授与に十分に値するものであると判定した。

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。