

氏名(本籍)	五味聖吾(茨城県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第2664号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	炎症性サイトカイン産生抑制によるラット摘出心虚血再灌流障害の軽減作用の検討
主査	筑波大学教授 薬学博士 後藤勝年
副査	筑波大学教授 医学博士 豊岡秀訓
副査	筑波大学助教授 医学博士 筒井達夫
副査	筑波大学助教授 理学博士 照井直人

論文の内容の要旨

(目的)

心臓の様々な病態において、サイトカインは心筋の機能抑制やリモデリングに関わっていることが明らかにされてきた。本研究では、虚血再灌流時の心機能低下においても炎症性サイトカインが関わっており、代表的な炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子(TNF α)やインターロイキン-1(IL-1 β)などの産生を阻害する作用のある薬物(FR167653)が、再灌流障害を軽減する効果があるか否かを調べることを目的とした。

(対象と方法)

12~14週齢(体重400~500g)のSprague-Dawley系ラットをエーテル麻酔下に心臓を摘出し、Langendorff法にて37℃でKrebs-Henseleit液を灌流した。30分の定常灌流を行った後、20分間の虚血(灌流停止)を導入し、再灌流を40分行った。ラットを対照群(溶媒の生理食塩水添加)と0.6mg/kg/hでFR167653を投与する群に分け、虚血再灌流中の心機能(左心室発生圧、左心室拡張末期圧、心内圧の一時微分dp/dt)、再灌流量、心筋逸脱CPK値を測定した。また、再灌流後における心筋のTNF α 及びIL-1 β 含量をELISA法により測定した。

(結果)

FR167653処置により、再灌流による摘出心の左心室発生圧と+dp/dt(収縮速度)の低下は有意に抑制され、左心室拡張末期圧の上昇と-dp/dt(拡張速度)の減少は有意に抑制された。再灌流後の冠灌流回復率は両群で有意な差が認められなかった。心筋逸脱CPKはFR167653群で低値を示す傾向にあり、再灌流30分後には有意に低値であった。また、FR167653は再灌流後の心筋におけるTNF α 及びIL-1 β 含量を有意に低下させた。

(考察)

本研究結果は、心筋におけるTNF α やIL-1 β 等の炎症性サイトカインの産生を抑制すると、虚血再灌流後の心機能障害を軽減できる可能性を示唆するものである。TNF α やIL-1 β は心筋におけるL形Ca²⁺チャンネルと筋小胞体のCa²⁺チャンネルの開口を阻害して細胞内Ca²⁺濃度の上昇を抑える結果、心筋収縮力を低下させることが知られている。FR167653は炎症性サイトカインの産生を抑えることにより、収縮力低下の軽減に与っているものと考え

られる。一方、虚血再灌流後に左心室拡張末期圧が上昇するが、FR167653により拡張末期圧は比較的速やかに虚血前値まで低下した。これは、Ca²⁺オーバーロードが解消されたことを意味し、Ca²⁺の細胞外への汲み出し又は筋小胞体への取り込み機構が回復したことを示唆するものである。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、Langendorff法によるラット心臓の摘出灌流標本を用い、虚血（一過性灌流停止）による心機能障害における炎症性サイトカインの役割を調べたものである。MAP kinaseの一種であるP38の特異的阻害薬であるFR167653により、虚血再灌流後の心筋における炎症性サイトカイン（TNF α 及びIL-1 β ）の産生と、心機能障害が有意に抑制されていることを、明確に示している。P38阻害薬は必ずしも炎症性サイトカインのみの産生を抑制するわけではなく、様々な経路を介して心筋保護作用を示した可能性が考えられるが、このような作用をもった薬物が、臨床的にも心臓手術や、心臓移植の際の虚欠再灌流による機能障害を防ぐことができるという可能性を示したことは、高く評価される。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。