

氏名	やま だ かず と 山 田 一 登
学位(専攻分野)	博 士 (工 学)
学位記番号	論 工 博 第 3669 号
学位授与の日付	平 成 14 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	BIOCHEMICAL AND BIOLOGICAL ROLES OF Na ⁺ /H ⁺ EXCHANGER IN MYOCARDIAL ISCHEMIA AND REPERFUSION INJURY (虚血再灌流による心筋梗塞における Na ⁺ /H ⁺ 交換系の関与に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 田 中 渥 夫 教 授 齋 藤 烈 教 授 木 村 俊 作

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、虚血再灌流によって誘発される心筋梗塞モデルを用いて、Na⁺/H⁺ 交換系阻害剤 SM-20550 [N-(aminoiminomethyl)-1,4-dimethyl-1H-indole-2-carboxamide methanesulfonic acid] の梗塞縮小効果を検討することにより、虚血再灌流障害における Na⁺/H⁺ 交換系の関与を明確に示したものであり、緒言、結論および本論3編5章より成り立っている。

第1編は Na⁺/H⁺ 交換系の虚血再灌流による心筋梗塞に対する関与についての報告である。第1章では、30分間虚血後、5時間再灌流によるウサギ心筋梗塞モデルを用いて、Na⁺/H⁺ 交換系阻害剤 SM-20550 が、虚血前からの投与のみならず、虚血後からの投与でも梗塞縮小効果が認められること示した。本検討により、Na⁺/H⁺ 交換系が虚血時にも再灌流時にも関与していることが明確に示された。臨床応用を想定した場合、SM-20550 が虚血後投与においても梗塞縮小効果を示すこと、また、臨床で使用されている K⁺チャネル開口薬 Nicopandil と比較して梗塞縮小効果が強いことは、虚血再灌流障害における Na⁺/H⁺ 交換系の関与の大きさ、および SM-20550 の医薬品としての可能性を強く示唆したものである。第2章では、30分虚血後、14日間再灌流によるラット心筋梗塞モデルを用いて、SM-20550 の心筋梗塞縮小効果が心筋梗塞発生後、単に数時間の単位で認められるものではなく、長期間維持され、生存率も改善することを示した。

第2編は虚血再灌流による心筋梗塞における好中球の関与および Na⁺/H⁺ 交換系の好中球に対する関与についての報告である。第1章では、心筋梗塞の病態発症機序として好中球の関与について検討を行った。好中球が血管外へと遊走し、活性酸素やプロテアーゼを放出して、細胞障害を惹起するには、血管内で血管内皮と接触し、強固な接着を起こす必要がある。このカスケードにおいて、接着分子である P-セレクチンは好中球と血管内皮との接触に関与するものである。P-セレクチンの阻害抗体、および P-セレクチンのリガンドである sialyl Lewis X-oligosaccharide および sulfatide を投与することにより、ウサギ心筋梗塞モデルで梗塞縮小効果が認められた。すなわち、虚血再灌流による心筋梗塞の過程で、P-セレクチンを介して好中球が重要な役割を担っていることを示した。第2章では心筋梗塞の発症過程で重要な役割を担う好中球に対して、Na⁺/H⁺ 交換系の関与を検討した。ラット腸間膜の血管を顕微鏡下で観測し、20分間虚血後、1時間再灌流することにより、血管内での白血球の接着および血管外への遊走が増加し、この増加を SM-20550 が抑制することを示した。さらに、ウサギ心筋梗塞モデルにおいて、SM-20550 の投与により、好中球集積の指標である myeloperoxidase の活性が低下すると共に梗塞縮小効果が認められた。以上の結果は、虚血再灌流障害において、Na⁺/H⁺ 交換系が心筋細胞での Ca²⁺ overload を介して虚血再灌流障害に関与しているとの理論以外に、好中球集積に対しても役割を担っていることを示したものである。

第3編は Na⁺/H⁺ 交換系の虚血耐性に対する関与についての報告である。長時間の虚血前に短時間の虚血を行うと梗塞縮小効果が認められる虚血耐性現象 (ischemic preconditioning; IPC) に対して Na⁺/H⁺ 交換系が関与するかどうかを検討した。30分間虚血5時間再灌流によるウサギ心筋梗塞モデルにおいて、30分間の虚血前に5分間の虚血を実施すると、梗塞縮小効果が認められ、この時同時に SM-20550 を処置しても、梗塞縮小効果に影響は認められなかった。一方、30分間

の虚血前に2分間の虚血を実施すると、梗塞縮小効果は認められなかった。この条件で、単独では梗塞縮小効果を示さない用量のSM-20550を同時に処置すると、同時処置の場合のみ、梗塞縮小効果が認められた。以上の結果は、IPCに対して Na^+/H^+ 交換系は阻害的に作用するのではなく、相乗的に作用し、梗塞縮小効果を強める可能性を示唆した。

Na^+/H^+ 交換系に選択的な化合物を用いて、虚血再灌流障害における Na^+/H^+ 交換系の役割、関与の大きさ、機序を明らかにしたが、本研究は、生体反応の解明につながるだけでなく、医薬品の開発の一助となるものと期待される。

論文審査の結果の要旨

本論文は、虚血再灌流によって誘発される心筋梗塞モデルを用いて、 Na^+/H^+ 交換系阻害剤SM-20550 [N-(aminoiminomethyl)-1,4-dimethyl-1H-indole-2-carboxanilide methanesulfonic acid]の梗塞縮小効果を検討することにより、虚血再灌流障害における Na^+/H^+ 交換系の関与を調べたものであり、得られた成果は以下の通りである。

1. ウサギ心筋梗塞モデルを用いて、SM-20550が、虚血前からの投与のみならず、虚血後からの投与でも梗塞縮小効果が認められること示した。また、臨床で使用されている K^+ チャンネル開口薬Nicorandilと比較して梗塞縮小効果が強いことを証明した。

2. ラット心筋梗塞モデルを用いて、SM-20550の心筋梗塞縮小効果が心筋梗塞発生後、単に数時間の単位で認められるだけでなく、長期間維持され、生存率も改善することを示した。

3. P-セレクチンの阻害抗体、およびP-セレクチンのリガンドを投与することにより、虚血再灌流による心筋梗塞の過程で、P-セレクチンを介して好中球が重要な役割を担っていることを証明した。

4. 心筋梗塞の発症過程で重要な役割を担う好中球に対して、 Na^+/H^+ 交換系の関与を検討した。ラット腸間膜の血管を虚血再灌流することにより、血管内での白血球の接着及び血管外への遊走が増加し、この増加をSM-20550が抑制することを示した。また、ウサギ心筋梗塞モデルにおいて、SM-20550投与により心臓への好中球の集積が抑制されると共に梗塞縮小効果を認め、 Na^+/H^+ 交換系が好中球を介して心筋梗塞に影響を与えていることを証明した。

5. 虚血耐性現象に対する Na^+/H^+ 交換系の関与を検討した。ウサギ心筋梗塞モデルにおいて、虚血耐性に対して Na^+/H^+ 交換系は阻害的に作用するのではなく、相乗的に作用し、梗塞縮小効果を強めることを示した。

以上のように、本論文は Na^+/H^+ 交換系の選択的阻害剤を用いて、虚血再灌流障害における本交換系の役割、関与の大きさ、機序を明らかにしたものであり、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。

また、平成14年2月18日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。