

氏名	チン 陳	レイ 麗	コウ 光
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)		
学位記番号	医 博 第 2394 号		
学位授与の日付	平成 13 年 5 月 23 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻		
学位論文題目	Effects of Exercise Training on Myocardial Fatty Acid Metabolism in Rats with Depressed Cardiac Function Induced by Transient Ischemia (一過性虚血による心機能低下ラットにおける心筋脂肪酸代謝への運動効果)		
論文調査委員	(主査) 教授 米田正始 教授 中尾一和 教授 篠山重威		

論 文 内 容 の 要 旨

正常状態では、心臓の収縮に必要なエネルギーは、脂肪酸、ブドウ糖、乳酸などを基質として酸化的リン酸化によって産生される。脂肪酸が最も重要なエネルギー源であるが、心筋虚血が発生した場合にはその代謝は直ちに障害され、ATP産生が不十分となり、その結果、心機能や運動耐容能が低下する。心筋の障害と虚血時間がよく相関するため、急性心筋梗塞後の早期再灌流療法は主な治療方法となる。しかし、一過性心筋虚血ではエネルギー代謝、心機能の障害からの回復は遅延し、“stunned myocardium”となる。

近年、急性心筋梗塞後血栓溶解、血管形成術などの早期再灌流療法の発展に伴って、再灌流治療後患者数は増加してきており、これらの患者に対する、心機能、運動耐容能の回復・向上と早期の社会復帰、さらに、二次予防のために運動療法が行われる。運動療法によって、最大酸素消費量、運動耐容能、骨格筋血流の改善などの末梢の adaptation が証明されるようになってきたが、心筋の adaptation、特に、虚血心筋における酸素代謝への運動効果についてはまだ明瞭ではない。

^{123}I -BMIPP は天然の脂肪酸と同様の機序で心筋内に取り込まれ分布する。さらに SPECT imaging に理想的な特徴を持つ。即ち、心筋で高い集積を示し、長く留まるため、虚血により生じた脂肪酸代謝障害の評価が可能となる。

本研究では、心筋虚血—再灌流 Rat モデルを用いて、心機能、心筋血流と脂肪酸代謝への運動療法効果を経時的に評価した。

8週齢の Male Wistar Kyoto Rat に左冠動脈の30分虚血—再灌流（虚血群、 $n=15$ ）または Sham（Sham 群、 $n=11$ ）手術を行って、さらに、各々を運動群と安静群に分けた。術後5週目から、運動群に回転トッドミルで、10m/min、60min/day、5day/week の運動 Protocol を6週間行った。運動療法前後に、すべての rat に対して、心エコー（左心室形態と機能の評価）および ^{201}Tl と ^{123}I -BMIPP の dual pinhole SPECT（心筋血流と脂肪酸代謝の評価）を行った。その後、動脈の血清遊離型脂肪酸（FFA）濃度を測定した。

運動 protocol 前、虚血群では、冠動脈の30分虚血—再灌流による心筋血流、脂肪酸代謝、心機能の低下および心臓の拡大を認め、運動群と安静群の間に有意差はなかった。6week の運動 protocol 後、虚血運動群では、Tl と BMIPP の severity score とともに、運動 protocol 前より有意に低下（Tl, 19.9 ± 2.7 から 17.0 ± 2.2 まで、 $p < 0.05$; BMIPP, 21.5 ± 2.4 から 18.6 ± 1.9 まで、 $p < 0.05$ ）したが、虚血安静群では、有意な経時変化はなかった。一方、血中の FFA は虚血運動群のほうが安静群より有意に（ 0.53 ± 0.05 対 $0.73 \pm 0.06\text{mM}$, $P < 0.05$ ）減少し、正常範囲に戻った。さらに、左心室の stroke volume と cardiac output は虚血運動群のほうが安静群より有意に増加（それぞれ 0.25 ± 0.02 対 $0.21 \pm 0.01\text{ml/beat}$, $p < 0.05$; 104.89 ± 6.86 対 $85.69 \pm 5.86\text{ml/min}$, $p < 0.05$ ）した。虚血運動群の心肥大も認めた。

以上より、心筋虚血—再灌流 rat モデルにおいては、慢性期運動 training で、心筋血流、脂肪酸代謝および心機能の改善が得られる。虚血心疾患患者に対する運動療法は、虚血心筋の酸素代謝、さらに心機能の回復に有用であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

近年、急性心筋梗塞後血栓溶解、血管形成術などの早期再灌流療法の発展に伴って、再灌流福療後の患者数は増加してきており、これらの患者に対しては、心機能、運動耐容能の回復と早期の社会復帰を目的として運動療法が行われている。

本論文は、ラットを用いて、30分間の心筋虚血—再灌流を行い、この治療法の機序を明かにするために、心機能、心筋血流と脂肪酸代謝への効果を経時的に評価したものである。

6週運動を継続したラットでは、心筋血流と脂肪酸代謝の改善 (^{201}Tl と ^{123}I -BMIPP の severity score の有意な低下)、心機能の改善 (左心室の stroke volume と cardiac output の有意な増加)、および血中の FFA の正常化が認められた。

ラットモデルで、運動療法が心筋の一過性虚血による心機能・心筋血流・心筋脂肪酸代謝障害の改善傾向をもたらすことを示した。

以上の研究は、運動療法が虚血心筋におけるエネルギー代謝改善効果をもつことを証明し、心拡大を促進することなく、血流、代謝改善に関わることを示すものである。この研究結果で、心筋の adaptation と機能回復に運動療法が重要であることが示された意味は大きい。特に急性冠症候群治療後の積極的運動療法が薬物療法と同様に治療上重要であるとする臨床的意義は大きい。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成13年3月14日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。