

氏 名	いわ せ とも ゆき 岩 瀬 知 行
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 1521 号
学位授与の日付	平成 6 年 1 月 24 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	Ischemic Preconditioning Is Associated With a Delay in Ischemia-Induced Reduction of β -Adrenergic Signal Transduction in Rabbit Hearts (短時間虚血再灌流刺激におけるウサギ心筋 β アドレナリン性情報伝達)
論文調査委員	(主 査) 教授 北 徹 教授 眞崎知生 教授 篠山重威

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】心筋梗塞を起こす長時間の虚血の前に短時間の心筋虚血再灌流を施すと、梗塞範囲が著明に減少することが知られている。Murry らはこの心筋保護作用をもたらす短時間の虚血再灌流刺激を ischemic preconditioning 名付け、その後の研究によりアデノシン A1 レセプターを介する効果であると考えられている。アデノシン A1 レセプターは心筋において抑制性 G 蛋白 (Gi) と供役して、1) アデニレートサイクレス活性を抑制、2) ATP 感受性カリウムチャンネルを活性化、3) Na^+ - Ca^+ 交換ポンプ活性化の 3 つの作用を発現する。この研究では短時間虚血再灌流刺激におけるアデニレートサイクレスの作用について検討した。

【方法】麻酔下家兎の冠動脈を 5 分結紮 5 分解放を 2 回繰返すことにより短時間虚血再灌流刺激とした。短時間虚血再灌流刺激に引き続き 10 分、20 分、60 分間の長時間虚血を施し P 群とし、短時間虚血再灌流刺激を施さず長時間虚血のみの群を C 群とした。屠殺、心筋摘出後左室を非虚血領域、虚血領域に分け心筋膜分画を精製した。結合実験にて β 受容体数、親和性を、 $[^{32}\text{P}]\text{ATP}$ を用いてイソプロテレノール、Gpp(NH)p, NaF, フォルスコリン各刺激によるアデニレートサイクレス活性を、マウス S49 リンパ腫細胞を用いて促進性 G 蛋白 (Gs) 活性を測定した。また別途用意した家兎に百日咳毒素を $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静注し、48 時間後同様に 20 分の長時間虚血を施し、生化学的検討をした。この群の百日咳毒素静注による Gi 蛋白の ADP リボシル化の程度を調べるため、膜蛋白を試験管内にて百日咳毒素存在下 $[^{32}\text{P}]\text{NAD}$ にて ADP リボシル化後電気泳動し、ADP リボシル化度を測定した。【結果】C 群、P 群とも虚血処置前後の血行動態的な差は無かった。C 群の虚血領域における膜分画の β 受容体数、アデニレートサイクレス活性、Gs 活性は虚血の最初の 10 分で急激に減少し、以後 60 分までゆっくり低下した。短時間虚血再灌流刺激は β 受容体数には影響しなかったが、アデニレートサイクレス活性、Gs 活性には 10 分、20 分の虚血による低下を防いだ。60 分虚血には影響無かった。一方百日咳毒素投与群に虚血処置前の血行動態的な変化

は無かった。同群の心筋膜分画の Gi 蛋白はほぼ完全に ADP リボシル化され、その作用は遮断されていると考えられた。百日咳毒素投与群では非投与群に比し、アデニレートサイクル活性、Gs 活性とも非虚血領域に変化は無かったが、虚血領域の短時間虚血再灌流刺激による20分虚血に対する低下防止効果は消失し、この効果は Gi 蛋白を介すると考えられた。

【結論】短時間虚血再灌流刺激は虚血による β アドレナリン性情報伝達系の減弱を遅らせる。短時間虚血再灌流刺激による心筋保護作用は Gi 蛋白を介しているが、アデニートサイクレスを抑制しておらず、アデノシン A1 レセプターの効果発現はアデニレートサイクレス抑制によるものではない。

論文審査の結果の要旨

短時間の心筋虚血再灌流はアデノシン A1 レセプターを介して心筋保護作用を有する。家兎心筋膜分画を用いてアデノシン A1 レセプターの作用機構の一つであるアデニレートサイクレスに対する短期間虚血再灌流刺激の効果について検討した。虚血によりアデニレートサイクレス活性は減少するが、短期間虚血再灌流刺激をあらかじめ施すとその活性は保たれた。百日咳毒素の静注でその効果は消失した。短期間虚血再灌流刺激は虚血による β アドレナリン性情報伝達系の減弱を遅らせる。短期間虚血再灌流刺激による心筋保護作用は Gi 単パックを介するが、アデノシン A1 レセプターの効果発現はアデニレートサイクレス抑制によるものではない。

以上の研究は虚血性心疾患の性化学的病態の解明に貢献し、急性心筋梗塞において心筋壊死巣減少を目的とした基礎知識の蓄積に寄与するところが多い。従って、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5年12月27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。