

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                             |     |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|
| 京都大学                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 博士（ 医 学 ）                                                                                                                                                                                   | 氏 名 | 柳 茂 樹 |
| 論文題目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Oral pretreatment with a green tea polyphenol for cardioprotection against ischemia-reperfusion injury in an isolated rat heart model<br>(ラット灌流心モデルを用いた緑茶ポリフェノール術前経口投与の虚血再灌流障害に対する心保護効果の検討) |     |       |
| (論文内容の要旨)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                             |     |       |
| <p>【背景】近年の心筋保護法の進歩により開心術の成績は向上したが、術中術後の虚血再灌流障害に起因する相対的心機能低下は、依然として心臓外科領域において解決すべき重要な問題である。虚血再灌流障害の原因としては活性酸素種の過剰発生に伴う酸化ストレスが重要な因子だと考えられている。一方、緑茶ポリフェノールは天然の抗酸化剤であり心血管系においてもその効用が注目され始めている。そこで、開心術前の緑茶ポリフェノール経口投与が心筋虚血再灌流障害時において抗酸化剤として有効な心筋保護作用を有するかをラット灌流心モデルを用いて検討した。</p> <p>【方法】SD ラットを緑茶の主なポリフェノール成分である Epigallocatechin gallate (EGCG)の投与量により以下の 4 群に分けた (各群 n=12)。EGCG 群 (0.1mM 群、1mM 群、10mM 群):EGCG 溶液をそれぞれ 0.1mM, 1mM, 10mM の濃度で 2 週間経口投与した群。Control 群: EGCG の溶解していない水を 2 週間経口投与した群。これらの摘出心に Langendorff 灌流を行い、37℃下に 30 分心停止後 60 分再灌流し、経時的な心機能測定及び再灌流終了時の組織学的生化学的検討を行った。</p> <p>【結果】①虚血前の EGCG 血中濃度は 10mM 群が他群に比べ高かった。②虚血前の心機能は各群で差を認めなかった。虚血前に対する再灌流 60 分後の心機能回復の割合は、( i ) 左室圧 (Control 群: 0.1mM 群: 1mM 群: 10mM 群の順、単位(%))、以下同様: 62.9±12.6, 62.0±3.7, 85.3±8.1, 73.7±5.8, P&lt;0.0001)、( ii ) 左室圧最大上昇速度: peak +dp/dt (63.4±11.2, 65.4±5.1, 86.6±5.7, 77.4±9.9, P&lt;0.0001)、( iii ) 左室圧最大下降速度: peak -dp/dt (62.4±11.5, 62.7±5.4, 81.1±6.2, 73.6±7.9, P&lt;0.0001) と、いずれも 1mM 群、10mM 群は Control 群と 0.1mM 群に比べ有意に高かった (いずれも P&lt;0.01)。また、これら 3 つの測定項目全てにおいて、1mM 群は 10mM 群に比して有意に高かった (いずれも P&lt;0.05)。③再灌流後心筋中の酸化ストレスの指標である 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine(8-OHdG) index は、1mM 群、10mM 群が Control 群に比べ有意に低かった。④再灌流後 Western blot による心筋のアポトーシス関連タンパク (p38, caspase-3)の発現は、1mM 群、10mM 群が Control 群に比べ有意に低く、アポトーシスは抑制されていた。</p> <p>【結論】緑茶ポリフェノールの術前経口投与は、酸化ストレス発生を抑制して虚血再灌流障害を軽減し、心機能を保つことが示された。また、高濃度の緑茶ポリフェノールの投与は必ずしも最適な心筋保護効果を発揮するとは限らなかった。術前の緑茶ポリフェノールの経口投与は開心術時の簡便かつ有効な心筋保護法となることが期待された。</p> |                                                                                                                                                                                             |     |       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| <p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>開心術時の虚血再灌流障害は活性酸素種の過剰発生に伴う酸化ストレスが重要な因子である。一方緑茶ポリフェノールは天然の抗酸化剤として注目されているが、心臓全虚血時の心保護作用については未だ明らかではない。本研究では、緑茶ポリフェノール経口投与が心筋虚血再灌流障害時において抗酸化剤として有効な心保護作用を有するかをラット灌流心モデルを用いて検討した。</p> <p>緑茶ポリフェノールの主成分である Epigallocatechin gallate (EGCG)を 3 種類の濃度(0.1mM, 1mM, 10mM)でそれぞれ 2 週間経口投与した EGCG 群 3 群と、水を 2 週間経口投与した対照群の計 4 群においてその摘出心に Langendorff 灌流を行い、37℃下に 30 分の心臓全虚血後 60 分再灌流した。1mM の EGCG 投与群において、再灌流後の心機能回復率は最も高く、再灌流後の心筋酸化ストレス及び心筋アポトーシスは最も低下していた。</p> <p>本研究で得られた知見は、1) 緑茶ポリフェノールの術前経口投与は虚血再灌流障害を軽減し心機能の回復を増強する、2) 高濃度の緑茶ポリフェノールの投与は必ずしも最適な心筋保護効果を発揮するとは限らない、である。</p> <p>本研究では、緑茶ポリフェノールの術前経口投与が虚血再灌流障害を抑制すること及び至適投与濃度の重要性を示したもので、開心術時の新たな心筋保護法の開発に向けて臨床上有益な知見を提供した。</p> |  |  |  |
| <p>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。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 22 年 9 月 8 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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |  |
| <p>要旨公開可能日: 年 月 日以降</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |  |  |