

## 論文の内容の要旨

### 論文題目

活性酸素消去酵素のレシチン化による心筋細胞内移行と低酸素障害に対する  
心筋保護効果の検討

### 指導教官

永井 良三 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 10 年 4 月入学

医学博士課程

内科学専攻

氏名 中島 啓喜

### 要旨

近年の研究により、持続性低酸素状態が Reactive Oxygen Species の産生を来  
たし、その結果細胞のアポトーシスを誘導することが明らかにされつつある。  
ヒト銅、亜鉛活性酸素消去酵素 (recombinant human Copper, Zinc-Superoxide  
Dismutase (rhSOD)) にレシチン誘導体を共有結合させ作製したレシチン化  
SOD が高い細胞膜親和性、長い薬理的半減期を有し、従来の非修飾型活性  
酸素消去酵素に比してより高い生物学的利用能を呈することが示されている。本  
研究の目的は、レシチン化 SOD が培養心筋細胞において低酸素障害に対し保  
護的な役割を有するかを検討することである。ラット培養心筋細胞をレシチン  
化 SOD (100 U/ml)、非修飾型 SOD (100 U/ml)、あるいは媒介物と共に低  
酸素分圧下で 72 時間まで培養を続けた。レシチン化 SOD 群で SOD が細胞内  
に運搬されたことがウエスタン・ブロット法および共焦点レーザー走査顕微鏡

法により検証された。レシチン化 SOD の投与により、心筋細胞において低酸素障害が抑制されたことを、trypan blue 除外法および培養液 LDH 定量で確認した。レシチン化 SOD は低酸素で誘導される DNA 断片化に対する抑制効果も有し、レシチン化 SOD による細胞生存率の改善は抗アポトーシス効果を介すると思われた。要約すると、レシチン化により培養心筋細胞内に rhSOD を運搬することが可能になり、これにより遷延性低酸素障害による培養心筋細胞の致死率を減ずることができた。