

論文の内容の要旨

論文題名 ラット心筋虚血再灌流障害における抗酸化酵素の心筋保護効果に関する検討

氏名 半下石 美佐子

急性心筋梗塞は、欧米のみならず、日本でも毎年多くの人の死因となっている疾患である。近年、CCU (coronary care unit) など集中治療の発展や、血栓溶解療法やPTCA(経皮的冠動脈形成術)の技術およびデバイスのめざましい進歩により、入院後の急性心筋梗塞の死亡率は、飛躍的に低下した。臨床的に、早く虚血を解除(再灌流)すれば、死亡率が低下する事は明らかであるが、心筋梗塞罹患後の心機能の低下を最小限にとどめるということに関してはまだ、研究の余地が多く残されている。その一つが、ある一定の時間を超える血流途絶後の再開通によって、かえって心筋梗塞量が増大する現象、すなわち心筋虚血再灌流障害である。心筋虚血再灌流障害の原因として、心筋細胞内のカルシウムイオンの過負荷、活性酸素による障害などが考えられている。本研究では、活性酸素による虚血再灌流障害に主眼をおき、ラットの心筋虚血再灌流モデルにおいて、抗酸化酵素であるヘムオキシゲナーゼ(HO-1)及び、細胞膜への移行の良いレシチン化スーパーオキシドディスムターゼ(lecithinized SOD)による心筋障害に対する保護効果について検討をした。

まず、ラットにあらかじめheminを投与してHO-1を誘導させておき、心筋の虚血後再灌流を行ったところ、hemin投与群ではコントロール群と比べ、心筋梗塞領域が有意に小さかった。その効果は、HOのブロッカーであるSnPPの投与により消失した。このことより、HO-1は心筋の虚血再灌流障害に対し保護的に働いていることが示唆された。

次に、虚血再灌流後のラットの心筋における、HO-1の発現の経時的变化を調べた。ラット心筋でのHO-1蛋白の発現は、虚血再灌流後、24時間より増え始め、48時間でピークとなり、72時間後もやや低くなるも持続していた。心筋の免疫組織染色では、再灌流後48時間ではED-1 (anti-rat-macrophage/monocyte antibody)陽性細胞すなわちマクロファージ/単球の発現が多く、同じ部位にHO-1が発現しており、72時間後では α -SM (anti-rat- α -smooth muscle actin antibody)陽性細胞すなわちmyofibroblastの発現が多く、同じ部位にHO-1の発現を確認した。蛍光二重免疫染色では、ED-1陽性細胞にHO-1が陽性であり、 α -SM陽性細胞にやはりHO-1の陽性が確認できた。ラットの虚血再灌流後においては、炎症の伸展や、壊死心筋の修復の段階でHO-1が保護的に働いていることが考えられた。

同様のラット心筋虚血再灌流モデルを用いて、前述のごとく特異的な抗酸化酵素で

ある lecithinized SOD 投与の効果を検討した。虚血を起こした後に、lecithinized SOD、リン酸緩衝液、修飾なしの SOD、または高い血中濃度を維持できる polyethyleneglycol を結合させた SOD (PEG-SOD) を投与し、再灌流後2時間での心筋梗塞領域を比較したところ、コントロール群、修飾なしの SOD、PEG-SOD の心筋梗塞領域は同レベルであったのに対し、lecithinized SOD では有意に小さかった。SOD の血中濃度は PEG-SOD と lecithinized SOD では同様に高かったが、心臓組織濃度では、lecithinized SOD が有意に高く、特に、虚血にさらされた領域で高値であった。細胞膜に親和性が高く、組織移行性の良い lecithinized SOD では、良好な虚血再灌流障害に対する保護効果を認めた。