

## 審査の結果の要旨

氏名 半下石 美佐子

本研究は急性心筋梗塞の病態のなかで、心筋虚血再灌流後における2種類の抗酸化酵素の心筋保護効果についてラット *in vivo* にて検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 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1 (HO-1) を誘導した群では、コントロール群と比べ虚血再灌流後の心筋梗塞領域を減らす事が示された。この効果はHOのブロッカーであるSnPPで打ち消された事から、HO-1には心筋保護効果があると結論した。
2. 心筋虚血再灌流後にHO-1が、経時的にどこに、どのように発現するのかを検討した。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においては、虚血再灌流後24時間から、虚血に曝された心筋の内膜側を中心に外側に向かってHO-1の発現が認められた。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 $\alpha$ -SM (anti-rat- $\alpha$ -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、 $\alpha$ -SM陽性細胞にやはりHO-1の陽性確認できた。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が保護的な働きをしていることが示唆された。
3. ラットの心筋虚血再灌流モデルにおいて、単回投与後の血中濃度が高く維持でき、細胞膜への移行の良い抗酸化酵素、レシチン化スーパーオキシドディスムターゼ (lecithinized SOD) の心筋障害に対する保護効果について検討した。心筋虚血後、再灌流の5分前に、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。
4. 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、心筋虚血再灌流障害に対する保護効果を認めた。

以上、本論文はラット心筋虚血再灌流モデル(*in vivo*)での、2種類の抗酸化酵素、**HO-1** と **lecithinized SOD** の心筋保護効果を初めて検討・報告したものである。本研究は、急性心筋梗塞の病態生理の解明や治療の発展に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。