



The effect of superoxide dismutase and catalase on myocardial reperfusion injury in the isolated rat heart

西川, 育志

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1991-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲0991

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1000991>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・（本籍）	にし　　かわ　　やす　　ゆき 西　　川　　育　　志　　（大阪府）
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医博い第728号
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
学位授与の日付	平成3年3月31日
学位論文題目	The effect of Superoxide Dismutase and Catalase on Myocardial Reperfusion Injury in the Isolated Rat Heart （ラット摘出心における Superoxide Dismutase および Catalase の再灌流障害に対する心筋保護効果）
審 査 委 員	主査 教授 中 村 和 夫 教授 横 山 光 宏 教授 尾 原 秀 史

論 文 内 容 の 要 旨

【緒言】

心筋の虚血再灌流障害の成因として oxygen free radical の関与が注目されており、その発生を防止することは関心術における重要な課題である。Free radical scavenger として現在まで種々の薬剤に関する検討がなされてきたが、その心筋保護効果の評価については未だ一定した見解をみず、特に低温虚血下での投与については酵素活性の問題もあり議論が多い。そこでわれわれはラット摘出心モデルを用い、常温および低温虚血下で心筋保護液あるいは再灌流早期の灌流液に投与した superoxide dismutase (SOD) および catalase の心筋保護効果を検討した。

【研究対象および研究方法】

体重300-400gの雄性S-D系ラットを用い、摘出心灌流モデルによる実験を行った。Nembutal 20mgの腹腔内投与およびヘパリン5mgの全身投与を行った後に心を摘出し、実験回路に接続、直ちに Langendorff 灌流を行った。灌流液には Kreds-Henseleit 液 (KH 液) を用い95%O₂と5%CO₂で bubbling を行った。前負荷は18cm水柱圧、後負荷は8cm水柱圧に保たれた。続いて左房カニューレを開放し、30分間の working mode とした。この間心拍数、大動脈圧、大動脈流量、冠動脈流量を測定し、working mode 終了時のこれら心機能側定値を虚血前値とした。ついで大動脈遮断を行い global ischemia とした。虚血中の心筋周囲温および虚血時間は1) 37℃35分、2) 28℃120分、3) 20℃120分のいずれかに設定され、虚血中は大動脈基部より St. Thomas 液 (ST 液) を一定量注入した。注入量は35分間虚血では大動脈遮断と同時に40ml/3分間、120分間虚血では大動脈遮断

時および以後30分間隔に40ml／3分間注入，計4回160mlとした。大動脈遮断解除と同時に37℃のKH液による再灌流を行い，10分間の Langendorff mode とした。この間右心系よりの流出液を採取し，CPK遊出量を測定した。続いて working mode とし，再灌流30分後の心機能測定値を虚血後値とした。心機能各パラメーターは，虚血前値に対する虚血後値の百分率（回復率）をもって評価した。実験終了時に左室心筋の一部を採取し，電顕標本を作成，ミトコンドリアスコアをもとめ心筋障害の程度を定量的に評価した。また灌流終了直後および80℃で24時間保存後の心筋重量を測定し水分含有率をもとめ心筋浮腫の指標とした。

実験群：37℃35分，28℃120分，20℃120分のそれぞれの虚血条件において，SOD 100mg／L＋catalase 10mg／Lを，Ⅰ）虚血中，ST 液に添加（CP群）Ⅱ）再灌流直後10分間，KH 液に添加（RS群）Ⅲ）いずれにも非添加（対照群）とした。結果の検定は Student t-test にて行い， $P < 0.05$ をもって統計学的有意差とした。

【研究成績】

(1) 心機能回復率

37℃35分の常温虚血では，大動脈流量の平均回復率は対照群の41.8％に対しCP群で72.9％，RS群で70.4％といずれも有意に高値をとり，また冠動脈流量，心拍出量，一回心拍出量の各回復率も対照群に比しすべて有意に改善された。28℃120分の中等度低温域においてもほぼ同様の結果が得られ，大動脈流量の平均回復率はCP群（56.3％），RS群（59.2％）ともに対照群（41.8％）に対し有意な高値を示した。20℃120分の低温虚血でも心機能各パラメーターはいずれもCP群およびRS群で高い回復率を示したが，対照群に対する有意差はRS群にのみみられた。また各虚血条件においてCP群，RS群の両群間には有意差はなかった。

(2) CPK遊出量

再灌流10分間のCPK遊出量の平均値は，常温虚血において対照群の1319mUに対しCP群で431mU，RS群で409mU と著明に減少した。28℃虚血でも同様であったが20℃虚血では各群間に有意差はみられなかった。

(3) 心筋水分含有率

常温虚血ではCP群，RS群とも対照群に対し有意に低値を示した。一方，28℃および20℃の低温虚血でも同様の傾向がみられ，対照群とRS群との間に有意差が認められた。

(4) ミトコンドリアスコア

いずれの虚血条件においてもCP群およびRS群が対照群より高得点を示し，free radical scavenger 投与による心筋細胞障害の軽減が示唆された。

【総括】

本研究ではSOD，catalase の投与温度および投与時相による心筋保護効果の差異を実験的に検討した。37℃の常温虚血ではSOD，catalase の心筋保護液あるいは再灌流液への投与により虚血後の

心機能回復率, CPK遊出量, 心筋水分含有率, ミトコンドリアスコアはいずれも著明に改善され, また28℃の中等度低温虚血においても対照群に比し心機能は有意に改善され, 投与法による効力の差異は見られなかった。一方, 20℃の低温虚血でも両投与群ともに対照群に対し各パラメーターの測定値はいずれも改善されたが, 心機能回復率において統計学的有意差は再灌流液に投与した群にのみみられた。このことは心筋保護液に投与した場合, 低温域では酵素反応の遅延により虚血中の心筋保護効果は減弱されることを示唆するものであると考えられた。

以上よりSOD, catalase は虚血再灌流障害に対し優れた心筋保護効果を有し, 低温虚血においては心筋保護液への投与に比べ再灌流液への投与がより有効であると結論された。

論文審査の結果の要旨

開心術に際して必要不可欠な補助手段として実施される大動脈遮断下の阻血性心停止は確実に迅速な心内操作を可能とする反面, これが長時間にわたれば術後の心機能低下をもたらして手術成績に深刻な影響を及ぼすこととなり, この術中の心筋をいかにして保護するかが心臓外科における大きな課題であった。近年, 阻血性心停止後, 再灌流障害の心筋障害の原因として oxygen free radical の役割が注目されるに到り, この対策として free radical scavenger の心筋保護効果に大きな期待が寄せられたのであった。しかし現実には各種の free radical scavenger の効果の違いや作用条件の相違によって必ずしも統一された結論を得られていなかった。特に開心術に際して必ず併用される低体温下で各種 scavenger の酵素としての作用が発揮されるか否かが問題とされていた。本研究者はこのような問題を解明すべく, scavenger として superoxide dismutase 及び catalase を用いて実験的研究を行った。

実験にはラット摘出心を用い, Langerdorff 灌流実験によって阻血性心停止後の心機能がSOD及び catalase によってどのように保護されるかを常温及び低温下で検討した。実験条件としては37℃の阻血及び20℃の高度低体温で120分の阻血の3条件を設定し, 各条件下でSOD及び catalase を併用した群と併用しない対照群について比較検討した。

結果は大動脈流量, 大動脈圧, 及び冠動脈流量等の血行動態面からみた心機能回復率では常温及び中等度低体温下では scavenger 投与が明らかな心筋保護効果を示したが, 高度低体温群では scavenger 投与が有利に働く傾向は示されたが, 有意差が示されたのは scavenger を再灌流液中に投与した群のみであった。又, 再灌流時の心筋からのCPKの遊出量を比較した結果, 対照群の1319mUに対してSOD+catalase 投与群では431mU 以下で明かに有意差が認められ, 又実験終了時のミトコンドリアスコアについても free radical scavenger 投与による心筋細胞障害の軽減が明瞭に示された。

本研究はラット摘出心に就いて free radical scavenger の心筋保護効果を検討したものであるが, 従来明らかにされていなかった低体温下における superoxide dismutase 及び catalase の効果に関して多くの新しい知見をもたらしたものとして価値ある集積であると認める。

よって本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認める。