

氏名	きぬがさ よしはる 衣 笠 良 治
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第451号
学位授与年月日	平成15年 9月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Allopurinol Improves Cardiac Dysfunction After Ischemia- Reperfusion via Reduction of Oxidative Stress in Isolated Perfused Rat Hearts (アロプリノールはラット灌流心において、酸化ストレスを抑制することで虚血再灌流後の心機能障害を改善する)
学位論文審査委員	(主査) 河合 康 明 (副査) 山田 一 夫 重政 千秋

学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

近年、急性冠症候群に対し再灌流療法が一般的となっているが、再灌流後に見られる致死的不整脈や、stunning と呼ばれる心機能低下など、いわゆる虚血再灌流障害が現在問題となっている。キサンチンオキシダーゼ阻害薬である、アロプリノールは、虚血再灌流障害に対し心筋保護効果を有することが報告されている。その機序としてキサンチンオキシダーゼ由来の酸化ストレスの抑制が示唆されているが、直接心筋内の酸化ストレスを評価した報告はなく、議論の余地がある。今回我々は電子スピントラップ法を用いて心筋内のヒドロキシラジカルを測定し、アロプリノールの心筋保護効果について検討をおこなった。

方 法

実験には 300~350g、12 週齢の雄生ウィスター系ラットを用いた。麻酔後、速やかに心臓を取り出し Langendorff 灌流装置に取り付け灌流をおこなった。30 分間灌流後、25 分間の完全虚血と 30 分間の再灌流をおこなった。実験開始から終了まで、左室圧、灌流圧、灌流量を測定した。アロプリノール (1mM) は、虚血前の 10 分間、虚血再灌流後の 30 分間投与した。灌流終了後、心筋内のプリン体、キサンチンオキシダーゼ活性、過酸化脂質を測定し、また、灌流液中の LDH 活性の測定をおこなった。

結 果

虚血再灌流後、コントロール、アロプリノール群ともに、peak rate of rise of LVP (dP/dtmax)、peak rate of fall of LVP (dP/dtmin) の有意な低下と左室拡張末期圧(LVEDP) の有意な上昇が認められた。アロプリノール群ではコントロール群に比べ、虚血後の LVP、dP/dtmax、dP/dtmin、LVEDP の改善が認められた(P<0.05)。また、灌流液中の LDH 活性を測定したところ、アロプリノール群ではコントロール群に比べ有意な LDH 活性の減少が認められた(P<0.05)。心筋内のプリン体の代謝変化は、虚血後、コント

ロール、アロプリノール群共に ATP、ADP、AMP、IMP の有意な減少と、イノシン、ヒポキサンチン、キサンチンの有意な上昇が認められた。アロプリノール群ではコントロール群に比べ、キサンチンの有意な減少が認められたが(P<0.05)、ATP を含め、その他のプリン体は両群で有意差は認められなかった。次に、虚血によるキサンチンオキシダーゼ活性の変化を調べたところ、コントロール、アロプリノール群共に、虚血前後で有意な変化は認められなかった。しかし、アロプリノール群ではコントロール群に比べ、キサンチンオキシダーゼ活性が有意に抑制されていた(P<0.05)。虚血再灌流後の酸化ストレスの関与を評価するため、チオバルビタール酸反応物質(TBARS)の測定を行った。コントロール群に比べ、アロプリノール群で有意な TBARS の減少が認められた(P<0.05)。最後に、電子スピントラップ法を用いて心筋内のフリーラジカル(ヒドロキシラジカル)を測定した。再灌流直後、ヒドロキシラジカルの有意な増加が認められたが、アロプリノール群では、コントロール群に比べヒドロキシラジカルの産生が有意に抑制されていた(P<0.05)。

考 察

アロプリノールは酸化ストレスを抑制することで虚血再灌流障害を軽減し、心機能を改善とすると考えられた。本実験は、キサンチンオキシダーゼ由来のフリーラジカルを、電子スピントラップ法を用い直接評価した最初の報告である。虚血により心筋内の ATP は分解を受け、ヒポキサンチン、キサンチンが大量に生成される。キサンチンオキシダーゼはヒポキサンチン、キサンチンと再灌流時に供給される酸素を利用しフリーラジカルを産生する。アロプリノールはキサンチンオキシダーゼを抑制することで、フリーラジカル(ヒドロキシラジカル)の産生を抑制し、心筋保護に働くと考えられた。また、本実験で、アロプリノールはキサンチンの生成を抑制したが、その他のプリン代謝に変化は認められず、ATP を回収する効果は認められなかった。

結 論

アロプリノールはキサンチンオキシダーゼ由来の酸化ストレスを抑制することで、心筋の虚血再灌流障害を軽減する。アロプリノールは虚血再灌流療法の新しい治療薬として期待される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究はラットの摘出心を用いて Langendorff 灌流実験をおこない、虚血再灌流障害に対するキサンチンオキシダーゼ阻害薬である、アロプリノールの心筋保護効果について検討をおこなった研究である。その結果、アロプリノールはキサンチンオキシダーゼを抑制することでフリーラジカル(ヒドロキシラジカル)の産生を抑制し、虚血再灌流障害を軽減することが明らかとなった。本論文の内容は、心筋梗塞における今後の虚血再灌流療法の新しい治療法としての可能性を示唆するものであり、明らかに学術水準を高めたものと認める。