Title	Flow-Independent Myocardial Ischemia Induced by Endothelin-1 : An NADH Fluorescence Analysis
Sub Title	エンドセリン-1による冠血流非依存性心筋虚血の検討 : NADH蛍光による解析
Author	井上, 宗信
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.2 (2007. 6) ,p.28-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070602-0028

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Flow-Independent Myocardial Ischemia Induced by Endothelin-1

An NADH Fluorescence Analysis

(エンドセリン-1による冠血流非依存性心筋虚血の検討：NADH蛍光による解析)

井上 宗信

内容の要旨

エンドセリン-1 (ET-1) は血管内皮由来の最も強力な血管収縮ペプチドで、虚血性心疾患における病態生理学的役割が高いと推察されているが未だ充分には解明されていない。比較的少量のET-1を冠動脈内投与した際には、軽度の血流減少に見合わない心電図ST上昇と心尖部の収縮障害を示し、従来の標準的な心筋虚血基準では説明できない現象であることがin vivoモデルで示されていた。さらにET-1受容体拮抗薬が局所心筋血流に関係なく心筋梗塞サイズを減じる知見も考慮すると、内因性ET-1には血流非依存性的心筋虚血誘発作用が存在することが推察された。本研究ではET-1の冠動脈内投与による血流分布の変化からどのような心筋虚血が発現するかを明らかにするために、心筋虚血の指標として心断面NADH蛍光を適応することで従来は検出できなかった心筋虚血を高感度で検出し定量化した。

雑種成犬22頭に対して全身麻酔開胸により左鎖骨下動脈左前下行枝バイパスを作成した。冠狭窄あるいはET-1冠動脈内持続投与 (10-150pmol/min) により冠血流を軽度 (20-40%) 減少させ虚血発現を比較検討した。虚血の指標として心電図ST、冠動脈入口部血流、心筋組織血流 (非放射型マイクロスフェア法)、特別に開発された拍動心高速切断圧迫凍結法を用いた心断面NADH蛍光写真による心筋虚血領域の分析および心筋組織代謝の化学分析を行い心筋虚血の心筋壁内分布を検討した。

ET-1群では冠狭窄群と比較して血流減少が同等でも心表面ST上昇が大きく、NADH蛍光領域 (心筋虚血領域) が大きく、心内膜下優位でなく貫壁性虚血を呈し、NADH値増加およびNAD/NADH比低下で示される高度の嫌気性代謝を示した。古典的な虚血指標であるATPあるいはcreatine phosphateに変化はなかった。また心外膜下優位に冠血管抵抗を増加させNADH蛍光を増大させた。拡大蛍光写真ではより小さな虚血巣を微小循環に生じた (61 μ m vs. 76 μ m)。

冠狭窄と比較してET-1群では冠血流減少と心筋虚血の進行とが明らかに解離していることを示した。つまりET-1が心筋細胞に対して血流非依存性の直接的催虚血作用をin vivoで有することが示された。本研究では催虚血作用の直接の原因機序は不明であるが、心筋細胞への直接作用として細胞内カルシウム増加やNa-H交換の活性化、心筋ミトコンドリア機能障害の誘発、血中ノルエピネフリンとの相乗作用などが心筋細胞の酸素需要を増大させる可能性が示唆された。また心外膜下細動脈をより選択的に収縮して貫壁性に心筋虚血を進展しST上昇の原因となることが示された。冠狭窄と比較してより小さな虚血巣を微小循環に生じたが、末梢の細動脈レベルでの冠微小循環がET-1に影響を受けることを示唆した。

論文審査の要旨

エンドセリン-1 (ET-1) は血管内皮由来の最も強力な血管収縮ペプチドで、心筋への直接作用も報告された。本研究はET-1の冠血流に依存しない虚血増悪作用の特徴を、高感度な虚血指標である拍動心高速切断圧迫凍結法による心断面NADH蛍光法を用いることで心筋全層にわたって検討し得た初めての報告である。実験犬には左前下行枝バイパスを作製し、ET-1冠動脈内投与あるいは冠狭窄により冠血流を軽度 (20-40%) 減少させ、ET-1による薬物的虚血を機械的狭窄と比較して様々な虚血指標を検討した。ET-1群は冠狭窄群より心筋組織血流減少が同等でも心電図上のST偏位の程度が約10倍増強し、NADH蛍光領域 (心筋虚血領域) が4倍大きく、心内膜下優位でなく貫壁性虚血を呈し、NADH値増加で示される高度の嫌気性代謝を示したが、乳酸、ATPあるいはcreatine phosphateに変化なかった。心外膜下優位に冠血管抵抗を増加させ、微小虚血巣を生じた (短径61 μ m vs. 76 μ m)。この結果、ET-1の血流非依存性催虚血作用がin vivoにて示された。また心外膜下細動脈を収縮して貫壁性的心筋虚血とST上昇の一因となった。小さな微小虚血巣の存在は、冠微小循環がET-1に影響されることを示した。

審査では、まずNADH蛍光増大で示される虚血について質問がなされた。血流減少が少なくNADH増大を示す代謝状態は、心筋酸素消費増大あるいはミトコンドリアの酸素利用低下により結果として心筋収縮不全を示す状態であり、これは虚血と判断されると回答された。しかし、NADH増大の機序は今後の研究課題とされた。また心拍200分のペーシング下で行われた実験条件について質問がなされた。予備実験のコントロール標本では虚血のないことを確認したと回答された。また血流測定法について質問され非放射型マイクロスフェアを用いた蛍光測定法を用い、15 μ より末梢の冠微小循環を精度高く示すことを回答した。ET-1による生理的冠血流調節とカテコラミンについて質問がなされた。冠血流調節は主として冠灌流圧と左室圧で規定され、ET-1による血管収縮や神経性調節の関与は少なく、カテコラミンとの共役作用なども種差や濃度による働きの違いがあり十分解明されていない部分であると回答された。最後に、本研究の臨床的な意義について質問がなされた。急性心筋梗塞でno-reflow現象を生じると血中ET-1濃度が高く予後も不良と報告され、こうした末梢の細動脈血流不全と著明なST上昇機序の1つにET-1が関与する可能性もあると回答された。

以上のように、本研究には更なる検討課題を残しているものの、ET-1による血流非依存性心筋虚血の増悪を証明した有意義な基礎研究であると評価され、世界的にも稀有な高感度の代謝固用法を用いた研究が今後も期待された。

論文審査担当者 主査 内科学 小川 聡
外科学 四津 良平 医化学 末松 誠
病理学 岡田 保典
学力確認担当者：池田 康夫
審査委員長：四津 良平

試問日：平成19年1月31日