

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏 名	中 埜 信 太 郎
主 論 文 題 名				
Hyperhomocysteinemia abrogates fasting-induced cardioprotection against ischemia/ reperfusion by limiting bioavailability of hydrogen sulfide anions (高ホモシステイン血症は、硫化水素アニオンの生物学的利用能を制限することによ り、絶食による虚血再灌流障害からの心保護作用を無効にする)				
(内容の要旨)				
<p>血中ホモシステイン濃度の上昇は、心血管病発症の独立の危険因子として知られている。また硫化水素アニオン (HS^-) は、虚血再灌流 (IR) 障害から心筋を保護することが実験的に示されている。血中ホモシステインレベルと HS^- の内因性産生は共に、シスタチオン β-シンターゼ (CBS) とシスタチオン γ-リアーゼ (CTH) の二つのトランススルフェーション酵素により主に調節される。</p> <p>そこで、トランススルフェーション経路が心筋虚血に対する適応応答の成立に重要な役割を持つと考え、IR障害に対する絶食誘導性心保護作用におけるホモシステイン、HS^-、そしてトランススルフェーション酵素の役割を、高ホモシステイン血症を呈するCBS欠損マウスおよびCTH欠損マウスを用いて検討した。</p> <p>Langendorff灌流心を25分間の全虚血後、60分間の再灌流を行った。野生型マウスの二日間の絶食は、プロパルジルグリシンおよびグリベンクラミド感受性の再灌流後の左室機能障害を緩和したが、この現象はCBS欠損マウスとCTH欠損マウスでは認められなかった。しかし、絶食による心臓での各種Nrf2標的抗酸化関連遺伝子の心臓での発現は、野生型マウスとCTH欠損マウスの両方で確認された。IR実験24時間前の野生型マウスへの硫化水素ナトリウム (HS^-ドナー) の腹腔内投与により心筋機能回復の改善が観察されたが、この現象はCTH欠損マウスと (中程度の高ホモシステイン血症を示す) 高メチオニン餌投与野生型マウスでは認められなかった。モノプロモビマン誘導体化法を用いて活性硫黄分子種の定量解析を行った所、マウス心臓およびin vitro反応系において、ホモシステインが効率的に HS^- を捕捉してホモシステインパースルフィドを形成することが判明した。</p> <p>以上の結果から、ここに高ホモシステイン血症の新規分子作用機序・病態発症機序を提案する。すなわち、循環血中の過剰なホモシステインは、内因性 HS^- を捕捉しホモシステインパースルフィドを形成することにより、HS^- を介するIRからの心筋保護作用に拮抗する。</p>				