

至 174


(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論文題目

TRIIODOTHYRONINE CONCOMITANTLY INHIBITS CALCIUM OVERLOAD  
AND POSTISCHEMIC MYOCARDIAL STUNNING IN DIABETIC RATS

(トリヨードサイロニンが糖尿病ラット心臓のカルシウム過剰負荷と虚血再灌  
流障害を改善する)

氏名 大城義人 

## 論文要旨

(1)

【目的】 虚血と再灌流による心機能障害は主に心筋細胞の  $\text{Ca}^{2+}$  過剰負荷により惹起される。実験的糖尿病モデルでは、心筋  $\text{Ca}^{2+}$  過剰負荷が虚血再灌流後の心機能障害を増強するとされる。甲状腺ホルモンは虚血による心機能障害を改善すると報告されている。甲状腺ホルモンは筋小胞体  $\text{Ca}^{2+}$ ATPase、細胞膜  $\text{Ca}^{2+}$ ATPase、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換系に影響をおよぼすというが、甲状腺ホルモンと  $\text{Ca}^{2+}$  過剰負荷との関係は不明である。本研究では実験的糖尿病ラットの虚血再灌流後心機能と心筋酸素消費量、イオン含量、 $\text{H}^+$  放出量に及ぼす triiodothyronine ( $\text{T}_3$ ) の効果を検討した。

【方法】 7 週齢雄性 Sprague-Dawley ラットに streptozotocin 60 mg/kg または vehicle を静脈内投与し、糖尿病群および対照群とした。9 週齢で心臓を摘出し、working heart 法で灌流実験を行った。灌流液中には、予め 1nM、100nM  $\text{T}_3$ 、または vehicle を添加し、基礎状態、虚血 20 分間、再灌流 30 分間の心拍数、左心室収縮期圧、冠灌流量、大動脈流量を測定し、左心室仕事量を算出した。

(2)




同時に冠静脈洞流出液の pH、酸素分圧を測定し、心筋酸素消費量、 $H^+$ 放出量を算出した。また基礎状態、虚血 20 分、再灌流 30 分の心筋  $Na^+$ 、 $K^+$ 、 $Ca^{2+}$ 含量を原子吸光法にて測定した。

【結果】糖尿病群では対照群にくらべ、高血糖を示し、体重、心重量、血清  $T_3$ 、 $T_4$  値は低下した。しかし、心重量/体重比に差はなかった。基礎状態では両群の心機能指標に差はなかった。対照群では  $T_3$  添加により心拍数が増加したが、糖尿病群では変化しなかった。虚血再灌流後、対照群にくらべ糖尿病群では心拍数が減少し(88%が 56%に)、冠灌流量(79%が 41%に)、左心室収縮期圧(90%が 44%に)、左心室仕事量(66%が 23%に)が低下した。糖尿病群では 1nM、100nM  $T_3$  添加により、虚血再灌流後の心拍数(1nM では 87%に、100nM では 88%に)、冠灌流量(80%、84%)、左心室収縮期圧(76%、82%)、左心室仕事量(51%、59%)が回復した。心筋酸素消費量は、 $T_3$  添加で変化しなかった。心筋  $H^+$ 放出量は、糖尿病群で低下したが、 $T_3$  添加により対照群レベルへ回復した。心

(3)

筋  $\text{Na}^+$ および  $\text{K}^+$ 含量は両群で差がなかった。再灌流 30 分の心筋  $\text{Ca}^{2+}$ 含量は、対照群にくらべ糖尿病群で高値だったが(対照群で  $3.38 \pm 0.48$ 、糖尿病群で  $4.96 \pm 1.17 \mu \text{mol/g}$ )、 $\text{T}_3$  添加で低下した(1nM で  $4.66 \pm 0.41$ 、100nM で  $3.58 \pm 0.36 \mu \text{mol/g}$ )。

【結論】糖尿病ラット心臓では、 $\text{T}_3$  添加により虚血再灌流後の心筋  $\text{Ca}^{2+}$ 含量が低下し、心機能指標が回復した。 $\text{T}_3$  は  $\text{Ca}^{2+}$ 過剰負荷を軽減することで、糖尿病心臓の虚血再灌流障害を改善することが示唆された。

報告番号	* 課程博 論文博	第 号	氏名	大城 義人
平成 13 年 5 月 23 日				
論文審査委員	主査教授	滝下 修一		 印
	副査教授	吉野 景春		 印
	副査教授	坂梨 又郎		 印
(論文題目)				
<b>TRIODOOTHYRONINE CONCOMITANTLY INHIBITS CALCIUM OVERLOAD AND POSTISCHEMIC MYOCARDIAL STUNNING IN DIABETIC RATS</b>				
(論文審査結果の要旨)				
<p>上記論文に関して、研究に至る背景と目的、論文の内容、研究の成果とその意義について慎重に審査し、以下のような審査結果を得た。</p>				
<p>1. 研究に至る背景と目的</p> <p>一般に、虚血再灌流による心機能障害は主に心筋細胞のCa<sup>2+</sup>過剰負荷により惹起され、実験的糖尿病モデルでは、この心機能障害が増強されると言われる。一方、甲状腺ホルモンは虚血再灌流心機能障害を改善すると報告されているが、Ca<sup>2+</sup>過剰負荷との関係は不明のままである。本研究では、実験的糖尿病ラットにおける虚血再灌流後の心機能と心筋酸素消費量、H<sup>+</sup>放出量、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>の各イオン含量を測定し、これらにおよぼすトリヨードサイロニン (T<sub>3</sub>) の効果を検討し、T<sub>3</sub>とCa<sup>2+</sup>過剰負荷との関連の解明を図っている。</p>				
<p>2. 論文の内容</p> <p>本研究で示された結果は以下の通りである。</p> <p>(1) 糖尿病群は対照群に比べ高血糖を呈し、体重、心重量、血清T<sub>3</sub>・T<sub>4</sub>値は低下した。しかし、心重量/体重比に差はなかった。</p>				

- 備考
- 1 用紙の規格は,A4とし縦にして左横書とすること。
  - 2 要旨は800字~1200字以内にまとめること。
  - 3 \*印は記入しないこと。

- (2) 両群の虚血前の各心機能指標に有意差はなかった。
- (3) 虚血再灌流後、対照群では冠灌流量、心拍数、左心室収縮期圧、心仕事量の各指標は虚血前値とほぼ同値で、T<sub>3</sub>の灌流液中添加でも、これら指標に有意な影響はみられなかった。一方、糖尿病群では冠灌流量、心拍数、左心室収縮期圧、心仕事量が有意に低下したが、T<sub>3</sub>の灌流液中添加によりすべての指標が著明に回復した。
- (4) 虚血再灌流後の心筋酸素消費量に顕著な変化は認められず、またT<sub>3</sub>添加で変化することもなかった。
- (5) 心筋H<sup>+</sup>放出量は、虚血再灌流後、糖尿病群で有意に低下したが、T<sub>3</sub>添加により対照群レベルへ回復した。
- (6) 心筋Na<sup>+</sup>およびK<sup>+</sup>含量は両群で差がなかった。しかしながら、再灌流30分後の心筋Ca<sup>2+</sup>含量は、糖尿病群で対照群に比べ有意に高値だったが、T<sub>3</sub>添加により濃度依存性に低下した。

### 3. 研究の成果と意義

実験的糖尿病ラット心臓では、T<sub>3</sub>添加にて虚血再灌流後の心筋Ca<sup>2+</sup>含量が低下し、障害されていた心機能指標が回復した。甲状腺ホルモンは、筋小胞体Ca<sup>2+</sup>ATPase、細胞膜Ca<sup>2+</sup>ATPase、Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交換系に影響をおよぼすとされる。本研究結果は、T<sub>3</sub>がそのいずれに作用するのかについて明らかにするものではなかったが、心筋Ca<sup>2+</sup>過剰負荷を軽減することで糖尿病心臓の虚血再灌流障害を改善する可能性を初めて示唆したもので、国際的水準にある研究と判定した。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書とすること。
  - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
  - 3 \*印は記入しないこと。