

氏名	菅 原 英 次		
学 位 の 種 類	医 学 博 士		
学 位 授 与 番 号	博 乙 第 2215 号		
学 位 授 与 の 日 付	平成 2 年 12 月 31 日		
学 位 授 与 の 要 件	博士の学位論文提出者（学位規則第 5 条第 2 項該当）		
学 位 論 文 題 目	虚血心筋に対する Trifluoperazine の効果 (ライソゾーム酵素の細胞内分布による検討)		
論 文 審 査 委 員	教授 折田薫三	教授 原岡昭一	教授 佐伯清美

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

Calmodulin 阻害剤である Trifluoperazine (TFP) の低温虚血心筋におけるライソゾーム顆粒に及ぼす影響を観察し、その効果を検討した。ランゲンドルフ灌流ラット心を用い 20℃ 120 分間の虚血後、N-acetyl- β -glucosaminidase (NAG) および Cathepsin D の細胞内分布を測定した。また、37℃ 30 分間の再灌流を行い、左室バルン法により発生圧の回復を測定した。虚血中 2.5×10^{-6} M の TFP を添加した buffer を 30 分ごとに注入した群では、対照群に比し、NAG および Cathepsin D の細胞質内への遊出が有意 ($p < 0.05$) に抑制された。また、再灌流後の心機能の回復は有意 ($p < 0.01$) に良好であった。St. Thomas Hospital 液に TFP を添加した群でも、非添加群よりもライソゾーム酵素の遊出する傾向がみられた。以上の結果は、低温虚血中の心筋代謝および虚血再灌流障害の進行に Calmodulin が関与することを示唆した。また、ライソゾーム膜の安定化が、TFP の心筋保護効果の機序のひとつと考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

心筋虚血再灌流障害の主要因子として、細胞内への Ca overload が考えられている。そこで本研究者は Ca 受容蛋白である Calmodulin (CaM) の阻害剤である trifluoperazine (TFP) をラット心の低温虚血時に投与している。まずライソゾーム酵素活性の測定法を確立し、ついで TFP はライソゾーム膜の安定化を介してライソゾーム酵素の遊出を有意に抑制して、再灌流後の心機能を改善することを初めて明らかにしている。臨床極めて重要な知見であり、本研究者は医学博士の学位を得る資格があることを認める。