

氏名・(本籍) 川 嶋 剛 史 (滋賀県)
学位の種類 医学博士
学位記番号 論医博第83号
学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当
学位授与年月日 平成3年3月23日
学位論文題目 長期圧負荷肥大心に対する超微細構造のおよび組織細胞化学的研究
— 適合的肥大から病的変性への変容 —

審査委員 主査 教授 挟 間 章 忠
副査 教授 木之下 正 彦
副査 教授 越 智 淳 三

論 文 内 容 要 旨

〔目 的〕

我々はヒトの慢性圧負荷心のモデルとして広く使われている高血圧自然発症ラット (SHR) を用いて、経時的に超微細構造上の変化、ミトコンドリアと筋原繊維の容量分画比、ATP産生に関与する cytochrome oxidase (CO) 活性、細胞内 Ca 代謝等に関与する Ca^{2+} -ATPase 活性、および左室内圧よりみた心機能を対比し、肥大心筋の病態生理および組織細胞化学的変容を検討した。

〔方 法〕

SHRを、4、12、20、58週令にて実験に供与した。対照として正常血圧ラット (WKY) を用いた。sodium pentobarbitalにて腹腔内麻酔し閉胸自発呼吸下に右頸動脈より polyethylene tubeを左心室腔内にまで挿入し、左室内圧、 $\pm dP/dT$ を直接記録した。最大陰性 dP/dT および対応する左室内圧より最大陰性 $dP/dT/P$ を求め、その逆数を左室等容弛緩の時定数 time constant (T) として算出した。左室心筋から心内膜側、心外膜側の一部心筋を取り通常の超微形態観察を行った。さらに心筋内の各微小器官の占める容量の変化を検討するために Weibel らの方法に従い point counting 法にて定量化を試みた。また心内膜側の一部心筋を電顕的組織細胞化学研究のために用いた。CO活性は Seligman らの DAB (3, 3'-diaminobenzidine-4 hydrochloride) 法にて検出し、 Ca^{2+} -ATPase 活性は藤本、小川らのクエン酸鉛法にて検出した。2つの酵素の細胞化学活性は超薄切片作成後、無染色にて電子顕微鏡で観察評価した。

〔結果〕

大動脈平均圧、左室最大 dP/dT は 12 週令 SHR、58 週令 SHR とともに WKY に比較し高値を示した。これに対し左室拡張末期圧、T の各指標は 12 週令ラットでは差異を示さなかったが、58 週令ラットでは WKY に比べ SHR で左室拡張末期圧の上昇、T の延長を示した。超微形態では SHR で心筋細胞全体の肥大とともに、介在板の著しい屈曲、Z 帯の異常な開大、ミトコンドリアの大小不同、変形像を認めた。容量分画の検討では WKY で経年的変化としてミトコンドリア分画の漸減、それと反比例した形での筋原繊維分画の漸増を認めた。これに対して SHR では 20 週令でミトコンドリア分画が著減を示したが 58 週令では WKY と同等となっていた。電顕的細胞化学上 CO 活性は 4 週令、12 週令では、SHR、WKY とともに強い活性を細胞内ミトコンドリア全てに一様に認めた。20 週令になると SHR で活性の低下したミトコンドリアを認めるようになった。この傾向は 58 週令 SHR ではさらに著しくなり活性の不均一性は高度となった。さらに注目すべきは筋原繊維間で整然と並んでいるミトコンドリアで活性が低下傾向を示すのに対して筋鞘直下のミトコンドリアではむしろ活性が亢進していたことである。WKY ではこのような活性の差異は殆ど認めなかった。一方ミトコンドリアの Ca^{2+} -ATPase は 4 週令から 58 週令に至るまで均一でよく保持され、SHR と WKY 間で差異を認めなかった。

〔考察〕

T は拡張期の特性をみるのに有用な指標とされている。我々の実験結果は 12 週令ラットでは、SHR、WKY 間で差を認めなかった。しかし心肥大の進行した 58 週令ラットでは SHR で有意な T の延長を認め、さらに左室拡張末期圧の有意の上昇もみた。SHR における拡張期心機能に関しては 28 週令で既に T の延長を認めたとの報告があるが、我々の実験結果もそれを支持するものであった。従来、慢性の圧負荷増大による心肥大ではエネルギー供給器官であるミトコンドリアの細胞内容量分画は減少し、ミトコンドリア/筋原繊維容量比は減少するとの報告が多い。しかし、その比は変わらないとの報告も多く、未だ結論は出していない。我々の実験結果は 12 週令、20 週令の SHR では前者の報告に合致していた。しかし 58 週令 SHR では 58 週令 WKY との間に容量分画上の差異は消失し後者の報告と合致した。このことに関し、心肥大がある定常状態に達すると細胞内小器官の量的構成が見かけ上正常化する可能性が示唆された。いずれにしても心筋細胞内の容量分画の変化のみで心筋肥大の病的進展を捕えることは困難と考えられ、心筋内微小器官の量的変化以外に質的变化が生じている可能性が考えられた。実際、組織細胞化学的検討では均一な CO 活性を示す WKY と異なり、20 週令 SHR、58 週令 SHR では明らかに CO 活性の不均一性を認めた。活性の不均一性のうち、筋原繊維間に存在するミトコンドリアでは活性が低下していたのに対し、筋鞘直下のミトコンドリアでは逆にむしろ活性亢進を示していたことは特に興味深い。この結果は長期圧負荷肥大心における細胞内代謝の異常を示唆するものと考えられ興味深い。

〔結論〕

慢性圧負荷を長く受けた肥大心筋細胞は微小器官の容量の変化よりも、その機能活性に、不均一、減衰を生じることで適応肥大から病的細胞へと変容していくことが推察される。この一時期全体としての生体心機能は拡張期特性の低下が明らかとなっていた。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は高血圧自然発症ラット (SHR) を用いて、経時的に超微細構造上の変化、ミトコンドリア (Mit) と筋原繊維の容量分画の変化および cytochrome oxidase (CO) 活性や Ca^{2+} -ATPase 活性の細胞化学的所見と、心機能所見を合わせて、長期圧負荷心筋の適合的肥大から病的拡大への変容を検討したものである。

その結果、58 週齢 SHR では、有意な左室等容弛緩の時定数の延長と左室拡張末期圧の上昇を認め、血行動態的に拡張機能の低下を示す病的肥大心であるとしている。また超微細構造的観察では、12 週齢、20 週齢の SHR で Mit の容量分画と Mit / 筋原繊維容量分画比は減少を示して、58 週齢 SHR では減少は認められなかった。このことから著者は拡張機能の低下を示す肥大心でも、肥大心がある定常状態に達すると細胞内小器官の量的構成が見かけ上正常化すると考えている。細胞化学的には、心肥大の出現した 20 週齢、50 週齢 SHR では筋原繊維間に存在する Mit では CO 活性が低下していたのに対し、筋鞘直下の Mit では CO 活性は良好であり、部位的に不均一性を示した。一方、Mit の Ca^{2+} -ATPase 活性は、SHR および対照群各週齢で均一な活性が保持されていた。以上から Mit は筋原繊維間と筋鞘直下という局在部位の違いによる機能活性に差があることを、また同一 Mit でも、酵素活性間に差異が出現していることを見いだしている。著者はこの Mit 機能の不均一性が左室拡張機能の低下の原因であると考えている。

本研究は高血圧性心不全の発生機序に関する基礎的情報を提供するものであり、医学博士の授与に値するものと認める。