

## 論文の要約

報告番号	① 医 第 1166 号	氏 名	高 田 香
学位論文題目	Cardioprotective effects of hyperkalemia during simulated ischemia/reperfusion in neonatal rat cardiomyocytes -Preservation of Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase activity-		
<p>(背景)</p> <p>心筋局所における高K<sup>+</sup>状態は虚血再灌流時の心筋保護に多彩な効果を持つとされる。Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase活性は、内因性及び治療目的に投与されるような強心配糖体、低体温、虚血などにより抑制される。我々は高K<sup>+</sup>状態がもたらすNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase活性の維持が心筋保護に重要な影響を及ぼす可能性があるという仮説のもとに研究を行った。</p> <p>(方法)</p> <p>新生児ラット心筋細胞から培養した遊離単一心筋細胞を用い、電子伝達系を抑制するNaCN (5mM) と解糖系を抑制する2-deoxyglucose (5.5mM) によって虚血再灌流モデルを作製し、実験を行った。Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase活性の抑制には強心配糖体の一種であるウアバインを用い、ウアバイン濃度はNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase活性を50%抑制しかつ非致死的である100μMとした。分離した心筋細胞を対照群、ウアバイン群、虚血群、虚血+高K<sup>+</sup>群、虚血+ウアバイン群、虚血+高K<sup>+</sup>+ウアバイン群の6群に無作為に割り当てた。各群の心筋細胞を実験溶液に15分間曝露した後30分間コントロール液により再灌流した。高K<sup>+</sup>状態(16mM)ならびにNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase活性の抑制が虚血再灌流時の心筋保護に及ぼす影響を明らかにするために、生細胞染色用色素であるカルセインAMを使用して、膜統合性の喪失と細胞障害時に膜透過性亢進前に生じるブレブ形成を観察、測定した。追加実験において、上記6群に高K<sup>+</sup>群を加えた7群においてCa<sup>2+</sup>感受性色素であるfluo 4-AMを用いて虚血時の心筋興奮性と拡張期細胞内Ca<sup>2+</sup>イオン濃度([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>)を測定した。</p> <p>(結果)</p> <p>新生児ラット心筋細胞において、虚血再灌流は心筋細胞膜統合性の喪失を引き起こした。ウアバインの存在下で高K<sup>+</sup>状態は有意に膜統合性の喪失を抑制した。虚血再灌流はブレブ形成をもたらした。ウアバインはブレブが形成されるまでの時間を有意に短縮させた。高K<sup>+</sup>状態は虚血時の拡張期[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>の上昇を有意に遅らせ、かつ抑制した。さらに、虚血時の拡張期[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>に及ぼすウアバインの効果をほぼ完全に抑制した。</p> <p>(結語)</p> <p>常温下において障害されていない新生児ラット心筋細胞に対して、虚血中の高K<sup>+</sup>状態は虚血再灌流障害に対して保護作用を持つこと、ならびにその保護作用には高K<sup>+</sup>状態が有する強心配糖体に対する拮抗作用が関与している可能性が示唆された。</p>			