

自己評価報告書

平成23年 4月 21日現在

機関番号：32666
研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2008～2011
課題番号：20591659
研究課題名（和文） 未熟心筋に対する常温下心筋保護の研究：ミトコンドリア保護の重要性とその臨床応用
研究課題名（英文） Myocardial protection for immature heart: Impact of mitochondrial permeability transition pore inhibition for normothermic ischemia
研究代表者：井村 肇（IMURA HAJIME）
日本医科大学・医学部・准教授
研究者番号：40281422

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学
キーワード：未熟心筋、ミトコンドリア

1. 研究計画の概要

(1) 目的：心臓手術において心臓停止後に起こる虚血再灌流障害は重大な問題となっている。ミトコンドリアに存在するMPTP(mitochondrial permeability transition pore)は虚血再灌流により開放され心筋細胞を死に至らしめる。このMPTP開放を抑制することが大きな心筋保護効果をもたらす事は成熟心筋において証明されているが未熟心筋での報告は少ない。本研究の目的は動物実験においてMPTP阻害剤の心筋保護効果を証明することである。

(2) 内容：動物は生後間もないウサギとブタを使用する。前者はLangendorffモデル、後者は臨床に即した人工心肺モデルである。Langendorffモデルでは30分の常温虚血後の心機能、心筋障害を比較しMPTP阻害剤の効果とその有効濃度を調査する。後者ではより大がかりな実験になるが、臨床に近い条件で実験を行って、MPTP阻害剤の有効性を研究する。

2. 研究の進捗状況

この3年間の研究で、ウサギ及びブタ未熟心筋を用いて常温下におけるMPTP阻害剤の

心筋保護効果についてLangendorffと人工心肺モデルを使用して研究した。

(1) ウサギ未熟心筋：成熟心筋とほぼ同じ濃度において虚血後心機能の改善効果が認められ、この心筋保護効果は冠血流への乳酸排出量の軽減効果で裏付けされた。さらに心筋切片を光学及び電子顕微鏡で観察したところ、核の委縮や細胞質I-band出現、ミトコンドリア膨化、間質浮腫など有意な障害が確認されたが、有効濃度MPTP阻害剤の使用群・非使用群では明らかな差には至らなかった。この結果について研究協力者等と検討したところ、再灌流時間が不十分なことが要因として考えられ、来年度に十分な再灌流時間を取って再検討することとした。さらに我々はMPTP阻害剤の濃度を十分な範囲に渡って変更しそれぞれ心筋保護効果を検討したが、未熟心筋では心筋保護効果を示すMPTP阻害剤濃度の範囲が狭く、それ以上の濃度では逆に心筋抑制効果が出現することを確認した。この結果は未熟心臓にとってMPTP阻害剤は両刃の剣となる可能性を指摘している。

(2) ブタ未熟心臓：生後2週間のブタを胸

骨正中切開して人工心肺を装着、臨床に準じた条件において MPTP 阻害剤の効果を検討した。しかしながら生後 2 週のブタの実験はなかなか安定せず試行錯誤が続いた。人工心肺の条件設定など度重なるトライ・アンド・エラーとそれに対する検討で膨大な時間を要した。最終的には別の成熟ブタから新鮮血を採取、血液希釈のほぼない状態での人工心肺を導入することで漸く安定した実験を行える状況になった。このように昨年度の最終段階において漸く実験の安定化が得られるようになってきた。ブタ実験はより臨床に近いモデルである点でも非常に注目される。ウサギ実験は最終段階にあり、この結果を踏まえて効率よくブタ実験を行うことが本年度の目標である。

3. 現在までの達成度

③やや遅れている。

理由：上記の如く、ブタ実験においては苦難の連続であり、これまで膨大な時間と労力が費やされた。生後間もないブタを使用しての人工心肺モデルの実験はこれでいくつか報告があり可能ではあるが、これを実現している研究施設は世界中でも数は少ない。我々はこれを実現しているカナダ、トロント大学の研究施設にコンタクトをとりそのノウハウを学んだ。こうした経緯を経て漸く実験は可能になってきたが、血液を採取するブタが必要になる、或いはそのためのスペースや新たな器具・機械の調達など、予定以上のコスト・その他のものが必要となり、これを得るための準備などにも時間を要した。

4. 今後の研究の推進方策

(1) ウサギ実験：ブタ実験の問題の影響からウサギ実験にもやや遅れが出ている。しかしながらほぼデータは出そろってきてお

り、完成の目安は立っている。このまま進めることができれば、今年度前半には終了の予定である。

(2) ブタ実験：上記の如くの経過であるが、大きな問題はほぼ解決されている。本年度は、当初の計画ではデータのまとめと学会発表と論分作成にあてる予定であったが、昨年から引き続き実験を行う。この為、研究者の本研究に関わる時間配分は大きくなるが、全て調整はついている。ブタ実験では、MPTP 阻害剤の効果を常温心筋保護と低温心筋保護の 2 つの条件で行う予定であったが、時間とコストの状況から常温のみでデータを採取することとする。これによってこの 1 年を使って本実験は終了可能であり、十分意義ある成果が期待される。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 件)

[学会発表] (計 件)

[図書] (計 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]