

(11)

氏名 (生年月日) 竹 宮 隆
タケ ミヤ タカシ

本 籍
 学位の種類 医学博士
 学位授与番号 乙第74号
 学位授与の日付 昭和43年10月18日
 学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当 (博士の学位論文提出者)
 学位論文題目 酸素運搬体 bis-histidinato-Co (II) のヒキガエル心筋に対する positive inotropic action について

論文審査委員 (主査) 教授 渡辺 宏助
 (副査) 教授 菊地 録二, 教授 白坂 龍曠

論 文 内 容 の 要 旨

研究目的: bis-histidinato-Co (II) 錯体は分子状の酸素と可逆的に結合 (酸素化 Co-His と略称) する性質を有している。著者は前報でこの酸素運搬体を灌流心臓に適用する収縮張力が顕著に増大することを見出した。この錯体の心筋に対する positive inotropic action は錯体の性質である結合酸素の可逆性によるものか錯体の薬理作用によるものかは明らかでない。本論文はこの機序を追求する目的で、摘出心臓張力に対する灌流液の pO_2 、心筋条片張力に対する灌流液 pO_2 、酸素化 Co-His の濃度、L-Histidine および塩化コバルトの影響を検討した。

研究方法: ヒキガエルの摘出心臓および心筋条片をもちいた。灌流液として Ringer 液, 1.20~9.56mM/l 酸素化 Co-His-Ringer 液, 1~10mM/l L-Histidine-Ringer 液および0.42~1.4mM/l cobaltous chloride-Ringer 液を用いた。閉鎖灌流液の pO_2 はクラーク型の酸素電極をもちい、灌流心臓および心筋条片の張力は strain gauge により記録した。心筋の活動電位はガラス毛細管微小電極を懸垂法により用い、ブラウン管オシログラフで記録した。

研究成績: 1) pO_2 100mmHgの灌流液で摘出心臓を閉鎖灌流した6分後の酸素化 Co-His 液は26.4mmHg, Ringer液は3.4mmHgをしめし、酸素化 Co-His 液の経時的な pO_2 減小は Ringer 液のそれに比較してすくなかつた。さらに灌流6分後の Ringer 液中の張力は灌流初期を100%とすると26%の低下をしめたが、酸素化 Co-

His 中では10%以内であつた。このような差異は酸素化 Co-His の可逆的に結合した酸素が遊離して pO_2 低下を防いだためと考えられる。灌流心臓の張力は同じ pO_2 では Ringer 灌流時よりも酸素化 Co-His 灌流時に大きかつた。また、心拍動の洞性リズムに対する酸素化 Co-His の影響はみとめられなかつた。

2) 心筋条片の張力に対する酸素化 Co-His の positive inotropic action (P.I.A. と略称する) は pO_2 46~700mmHgの実験範囲で顕著にみとめた。とくに pO_2 約70mmHg以上で酸素化 Co-His による張力は Ringer のそれよりも著しく大きく、この傾向は心房筋条片よりも心室筋条片で大きかつた。心筋条片に対する酸素化 Co-His 液の P.I.A. は一つには溶液の pO_2 が結合酸素の解離曲線にしたがつた放出によつて維持されること、第二には心筋組織間液にはいつた酸素化 Co-His が組織内の酸素拡散を促進することに依るものと思われる。

3) 1.20, 23.9, 4.78, 6.37, 9.56 mM/l の酸素化 Co-His 液を39.4%の酸素ガスで60分間酸素化し、 pO_2 が一定なこれらの溶液中で測定した張力は bis-histidinato-Co (II) の濃度に換算して4~10mM/l で最大をしめた。低濃度における張力の低下は結合酸素量のすくないことで理解できるが、高濃度における張力低下は酸素化 Co-His の酸素解離曲線の性質、すなわち高濃度による解離曲線の左方偏位が主要な原因と思われる。

4) 心房筋細胞の活動電位と張力を同時に記録してみると、酸素化 Co-His 液における張力が Ringer 液にお

けるより大きいにもかかわらず活動電位には顕著な変化がみとめられなかつた。このことは、酸素化 Co-His は細胞膜の受動的イオン移動に著しくは影響しないことをしめしている。

5) bis-histidinato-Co (II) 錯体形成反応の平衡定数は相当高い ($\log K=11.6\sim 13.9$) ことが知られているが、さらに微量の Histidine や Co イオンの作用が P.I.A. に関係しているかどうかを検討した。pO₂ 一定の条件下における 1~10mM/l の L-Histidine-Ringer 液は心筋筋条の張力に影響をあたえず、0.7 mM/l の

cobaltous chloride-Ringer 液で張力の減小がおきた。両者には張力を増大させる作用がみられないことから、酸素化 Co-His の P.I.A. は微量に遊離した Histidine や Co または分子内にふくまれているそれらの作用によるものではない。

6) 以上の実験成績より、酸素化 Co-His の心筋に対する positive inotropic action は、主として bis-histidinato-Co (II) と可逆的に結合した酸素によるものであると結論される。

論文審査の要旨

本論文は、bis-histidinato-cobalt (II) の心筋に対する positive inotropic action の機序を解明したもので、医学上価値ありと認める。

主論文公表誌

酸素運搬体 bis-histidinato-Co (II) のヒキガエル心筋に対する positive inotropic action について。

東女医大誌 第38巻 第9号 649~655頁 (昭和43年9月25日)

参考論文公表誌

- 1) ヒキガエルおよびカメ灌流心臓に対する酸素化コバルトヒスチジンの酸素運搬能に関する研究。
日本生理誌 27 550~561 (1965)
- 2) 人工血色素に関する研究。(II) cobaltdihistidine の酸素結合能の可逆性について。
東女医大誌 33 520~528 (1963)
- 3) 人工血色素に関する研究。(III)人工血色素溶液の可逆的酸素結合能に関する光電比色的研究。
東女医大誌 35 220~223 (1965)
- 4) 人工血色素の応用に関する研究。(I)2種のコバルトヒスチジン調製液がウサギの呼吸循環系にお

よぼす影響について。

東女医大誌 35 224~229 (1965)

- 5) 人工血色素の応用に関する研究。(II)ウサギ出血性ショック時の酸素消費よりみた人工血色素溶液の効果について。
東女医大誌 35 230~237 (1965)
- 6) 人工血色素の応用に関する研究。(III)ガマの摘出心臓標本に対する人工血色素溶液の効果について。
東女医大誌 35 238~243 (1965)
- 7) 労作時の無線搬送心電図と体位の問題について。
東女医大誌 35 601~609 (1965)
- 8) 血液中 bis-histidinato-Co (II) の消失曲線について。
東女医大誌 38 161~163 (1968)
- 9) 静的運動時の心電図について。
体力科学 16 78~90 (1968)