

Title	Measurement of technetium-99m sestamibi signals in rats administered a mitochondrial uncoupler and in a rat model of heart failure( Abstract_要旨 )
Author(s)	Kawamoto, Akira
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2015-05-25
URL	<a href="http://dx.doi.org/10.14989/doctor.k19175">http://dx.doi.org/10.14989/doctor.k19175</a>
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士 (医学)	氏名	河本章
論文題目	Measurement of technetium-99m sestamibi signals in rats administered a mitochondrial uncoupler and in a rat model of heart failure (ミトコンドリア脱共役薬を投与されたラットおよび心不全ラットにおけるテクネチウムセスタミビ集積の測定)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】ミトコンドリアは、ATPの産生、酸化還元反応、カルシウム代謝、細胞死など様々な細胞活動に関与する。さまざまなミトコンドリア機能を測定する為に多くの手法が存在するが、ほとんどは単離したミトコンドリアや細胞での測定であり、生体内でミトコンドリア機能を測定する方法は限られている。Technetium-99m sestamibi (<math>^{99m}\text{Tc-MIBI}</math>)は、脂溶性の陽イオンであり、臨床において虚血性心疾患の診断に利用されている放射性試薬である。<math>^{99m}\text{Tc-MIBI}</math>は、培養細胞を用いた検討により主にミトコンドリア膜電位に依存して集積することが知られている。本研究の目的は、<math>^{99m}\text{Tc-MIBI}</math>の集積が生体内におけるミトコンドリア膜電位の推定に有用であるかを検討することである。</p> <p>【方法と結果】Sprague-Dawley (SD)ラットより心臓を摘出し<math>^{99m}\text{Tc-MIBI}</math>で灌流し、さらにミトコンドリア脱共役剤を投与した。<math>^{99m}\text{Tc-MIBI}</math>の集積は、代表的なミトコンドリア膜電位の指標である tetramethylrhodamine ethyl ester の集積と相関して減弱した。次に、SDラットにミトコンドリア脱共役剤を腹腔内に投与し、非投与群と比較した。ミトコンドリア脱共役剤投与により、<math>^{31}\text{P}</math> MR スペクトロスコピーで測定した生体内での心筋内のクレアチンリン酸および ATP 量は減少し、心臓の<math>^{99m}\text{Tc-MIBI}</math>の集積も低下した。次に、心不全モデルラット (Dahl 食塩感受性ラット) の生体内に<math>^{99m}\text{Tc-MIBI}</math>を投与して、心臓および肝臓における<math>^{99m}\text{Tc-MIBI}</math>の集積を測定した。Dahl 食塩感受性ラットは、高食塩餌投与により高血圧性心肥大から心不全に至るモデル動物であり、低食塩餌投与群を対照とした。<math>^{99m}\text{Tc-MIBI}</math>の心臓組織重量あたりの集積は、心臓重量、心房利尿ペプチド mRNA 量と反比例し、心臓の収縮能、同時に投与した放射線で標識した脂肪酸酸化指標である <math>^{125}\text{I-15-(p-iodophenyl)-9-R,S-methylpentadecanoic acid}</math> の取り込みと正比例した。また、肝臓における組織重量あたりの<math>^{99m}\text{Tc-MIBI}</math>集積は、心筋より少なかった。</p> <p>【結論】ミトコンドリア脱共役剤を投与されたラットを用いた実験において、<math>^{99m}\text{Tc-MIBI}</math>集積の測定は生体内におけるミトコンドリア膜電位の測定に有用であった。また、心不全ラットモデルにおいて、心臓の組織重量あたりの<math>^{99m}\text{Tc-MIBI}</math>集積は、心不全の重症度指標と逆相関した。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

ミトコンドリアは、ATPの産生、酸化還元反応、カルシウム代謝、細胞死などの細胞活動に関与する。生体内でミトコンドリア機能を測定する方法は限られている。Technetium-99m sestamibi ( $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ )は培養細胞を用いた検討により主にミトコンドリア膜電位に依存して集積することが知られている。本研究の目的は $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ の集積が生体内におけるミトコンドリア膜電位の推定に有用であるかを検討することである。

Sprague-Dawley (SD)ラットより摘出した心臓を $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ で灌流し、さらにミトコンドリア脱共役剤を投与した。 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ の集積はミトコンドリア膜電位の指標である tetramethylrhodamine ethyl ester の集積と相関して減弱した。また、ミトコンドリア脱共役剤を腹腔内に投与したSDラットでは $^{31}\text{P}$  MR スペクトロスコピーで測定したところ、心筋内のクレアチンリン酸および ATP 量は減少し、心臓の $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ の集積も低下した。次に、心不全モデルラット (Dahl 食塩感受性ラット) の生体内に $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ を投与して、心臓および肝臓における $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ の集積を測定した。 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ の心臓組織重量あたりの集積は、心臓重量、心房利尿ペプチド mRNA 量と負に相関し、心臓の収縮能、脂肪酸酸化指標である  $^{125}\text{I-15-(p-iodophenyl)-9-R,S-methylpentadecanoic acid}$  の取り込みと正相関した。肝臓における組織重量あたりの $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 集積は、心筋におけるその集積より少なかった。

すなわちミトコンドリア脱共役剤を投与されたラットにおいて $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 集積の測定は生体内におけるミトコンドリア膜電位の測定に有用であり、心不全ラットモデルにおいて心臓の組織重量あたりの $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 集積は心不全の重症度指標と逆相関した。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成27年4月3日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 平成 年 月 日以降