

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10740

研究課題名(和文) プレコンディショニング効果におけるアクアポリン7欠損の影響

研究課題名(英文) Impact of aquaporin 7 deficiency on preconditioning effect

研究代表者

太田 恵介(Ota, Keisuke)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：10787534

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：虚血性プレコンディショニング(IPC)の研究では(3分虚血+5分再灌流)×2サイクルをIPCマナーの条件として採用した。野生型(WT)とAQP7ノックアウト(KO)マウスから摘出した心臓をランゲンドルフ灌流装置にセットして、25分単純虚血に対する心筋保護効果を検討した。WTのマウスではコントロール群に対しIPC群は改善効果を認めたと、AQP7KOマウスでは差を認めなかった。薬剤性プレコンディショニング(PPC)の研究ではニコランジル(100μM)を虚血前投与した。WT、AQP7KOマウスともにコントロール群に対しPPC群は改善効果を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アクアポリン7は心筋に発現し水とグリセロールのチャンネルとして機能しており、エネルギー代謝に関与していると考えられている。プレコンディショニングとは、短時間の心筋虚血や薬剤投与が先行することによって心筋が虚血耐性を獲得し、引き続き長時間虚血による心筋障害が軽減する現象のことであるが、本研究では短時間虚血により惹起されるプレコンディショニングのカスケードとその下流にあるK<sup>+</sup>チャンネル開存によって惹起されるプレコンディショニングのカスケードの間にアクアポリン7が関与していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In the study of ischemic preconditioning (IPC), (3 min ischemia + 5 min reperfusion) × 2 cycles were adopted as IPC manners. Hearts isolated from wild type (WT) and AQP7 knockout (KO) mice were set in a Langendorff perfused model, and the myocardial protective effect against 25-minute global ischemia was examined. The WT mice showed an improvement effect in the IPC group compared to the control group, but no difference was observed in the AQP7KO mice. In the pharmacological preconditioning (PPC) study, nicorandil (100 μM) was administered before ischemia. In both WT and AQP7KO mice, the superior cardioprotection was observed in the PPC group compared to the control group.

研究分野：先天性心疾患

キーワード：AQP7 preconditioning

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

これまで、水チャンネルであるアクアポリン・ファミリーが体内の各臓器に特異的に発現していることは知られている。水およびグリセオールのチャンネルであるアクアポリン 7 (AQP 7) は心臓に発現しているが、この AQP 7 チャンネルが心筋保護にどのように関わっているかは未だ不明である。

### 2. 研究の目的

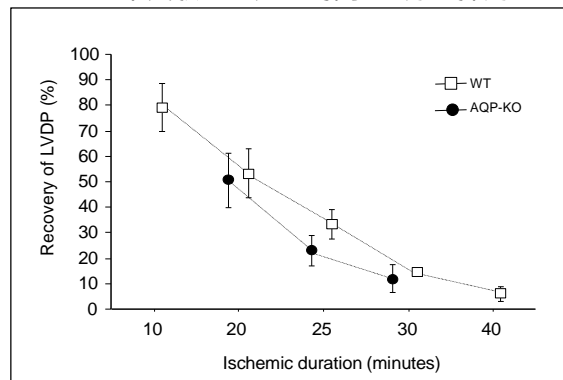
基礎実験系や実臨床において心筋保護効果を引き出す手段として、プレコンディショニング作用については多くの報告がある。当該研究では、AQP 7-Knockout (KO) マウスの摘出心を用いたランゲンドルフ灌流装置による実験系を確立し、AQP 7 チャンネルとプレコンディショニングによる心筋保護効果の関わりを検討する。

### 3. 研究の方法

- (1) 大学の動物実験計画や組換え DNA 実験の承認を得て、AQP7 の欠損マウスの復元・繁殖を外部業者と契約した。これと併行して、ラット用の実験装置をマウスのランゲンドルフ灌流用に修正した。また、実験スタッフを採用しマウスの摘出心を用いたランゲンドルフ灌流実験の修得を図った。
- (2) AQP7-KO マウスの心臓における虚血耐性を見極めるため、ランゲンドルフ灌流モデルで虚血時間の違い (20 分、30 分、40 分、50 分、60 分など) による心機能回復率や心筋障害を評価する。
- (3) 心筋保護効果を惹起する虚血性プレコンディショニング (IPC) の至適条件を決定する (5 分虚血 5 分再灌流の 4 サイクルなど)。
- (4) AQP 7-KO マウスと wild-type (WT) マウスにおいて虚血性プレコンディショニングによって得られる心筋保護効果に差があるか検証する。
- (5) 心筋保護効果を惹起する薬剤性プレコンディショニング (PPC) のニコランジル濃度を決定する (1 $\mu$ M、10 $\mu$ M、100 $\mu$ M など)。
- (6) AQP 7-KO マウスと wild-type (WT) マウスにおいて薬剤性プレコンディショニングによって得られる心筋保護効果に差があるか検証する。

### 4. 研究成果

- ( ) 虚血耐性について：本実験には虚血時間 25 分を採用した。

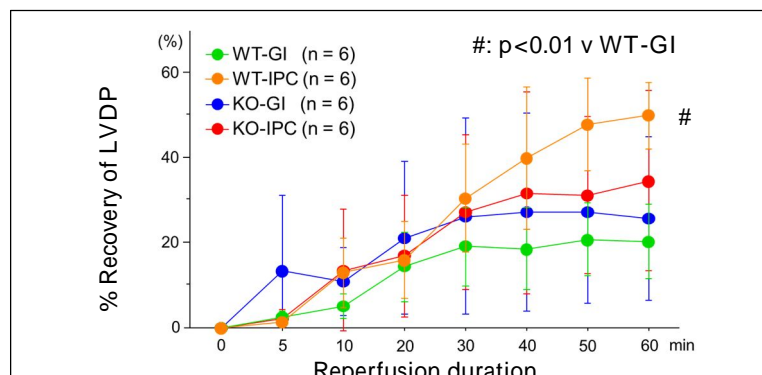


- ( ) IPC の検討

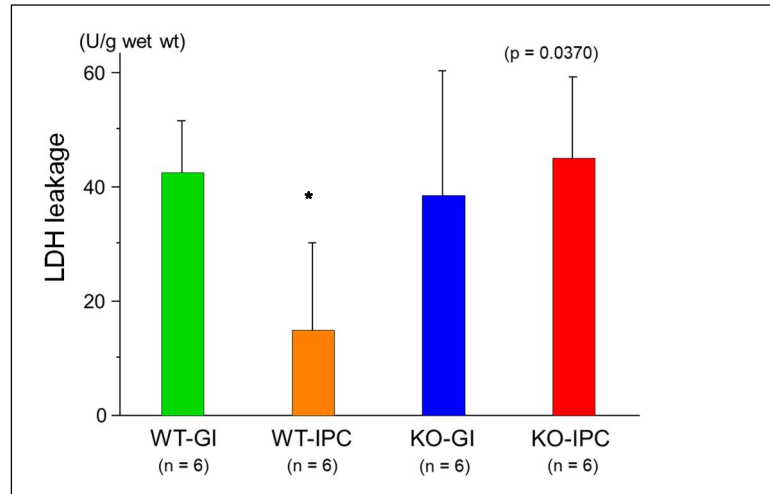
(3 分虚血 + 5 分再灌流)  $\times$  2 サイクルを IPC マナーの条件として採用した。

WT のマウス摘出心ではコントロール (GI) 群に対し IPC 群は心筋保護効果を認めたが、AQP7-KO マウス摘出心では差を認めなかった。

【左室発生圧 (LVDP) の回復率】



### 【心筋障害の検討】



#### ( ) PPC の検討

PPC としてニコランジル (100 $\mu$ M) を虚血前 10 分間投与した。

WT、AQP7-KO のマウス摘出心ともにコントロール群に対し PPC 群は心筋保護効果を認めた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Masahiro Fujii
2. 発表標題 Experimental study on ischemic preconditioning and aquaporin 7
3. 学会等名 The Society Cardio-Thoracic Surgery in Great Britain and Ireland 2020 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	藤井 正大  (Fujii Masahiro)  (60297926)	日本医科大学・医学部・准教授   (32666)	
研究分担者	別所 竜蔵  (Bessho Ryuzo)  (60281432)	日本医科大学・医学部・准教授   (32666)	
研究分担者	網谷 亮輔  (Amitani Ryosuke)  (30763594)	日本医科大学・医学部・研究生   (32666)	
研究分担者	丸山 雄二  (Maruyama Yuji)  (50328837)	日本医科大学・医学部・講師   (32666)	