

平成22年3月31日現在

研究種目：若手研究 (B)  
 研究期間：2006～2008  
 課題番号：18791086  
 研究課題名 (和文) 心筋の薬理的プレコンディショニングの分子機序  
 —PI3K-Akt 活性を介して—  
 研究課題名 (英文) Molecular mechanism of myocardial pharmacological preconditioning  
 via activation of PI3K-Akt.  
 研究代表者  
 吉富 修 (YOSHITOMI OSAMU)  
 長崎大学・大学病院・助教  
 研究者番号：30380926

研究成果の概要：豚の生体モデルを用いて臨床使用が可能な循環作動薬の薬理的プレコンディショニング効果及び機序について検討した。心筋虚血再灌流モデルを作製し、phosphodiesterase (PDE)-III阻害薬、cAMP 増強薬、Rho-kinase 阻害薬の虚血前投与が心筋スタニングからの回復を改善し、再灌流性不整脈も抑制したことを明らかにした。また PDE-III阻害薬の保護作用には p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) の活性化が関与することを明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,900,000	0	1,900,000
2007 年度	900,000	0	900,000
2008 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	210,000	3,710,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：心筋虚血再灌流障害、心筋スタニング、薬理的プレコンディショニング、phosphodiesterase-III阻害薬、Rho-kinase 阻害薬、p38MAPK

## 1. 研究開始当初の背景

(1)薬理的処置を行うことにより生じるプレコンディショニング効果 (pharmacological preconditioning; PPC) について多くの研究がなされており、虚血性心疾患をもつ患者や心臓手術を受ける患者の周術期管理における PPC の役割は大変重要となっている。

(2)心保護メカニズムとして protein kinase C を介する経路とは独立した protein kinase A (PKA)の活性化を介する経路の存在が報告され、cyclic AMP (cAMP)の増強—PKA の活性化、その下流にある Rho-kinase の抑制という

経路の心保護作用への関与が示唆されている

(3)cAMP を増強する強心薬や Rho-kinase 阻害薬の心筋虚血再灌流障害の一つである心筋スタニングに対する薬理的プレコンディショニング効果及び機序についてはまだ明らかではない。

## 2. 研究の目的

(1)豚の生体モデルを用いて、臨床使用が可能な PDE-III阻害薬、cAMP 増強薬、Rho-kinase 阻害薬の臨床使用量が心筋スタニングから

の回復に与える影響と再灌流性不整脈に対する効果について検討する。

(2) PDE-III 阻害薬の保護効果に対する p38MAPK の関与について検討する。

### 3. 研究の方法

(1) 麻酔した豚を開胸し、頸動脈-左冠動脈前下行枝バイパスを設置し、心筋虚血再灌流モデル (図 1) を作製する。

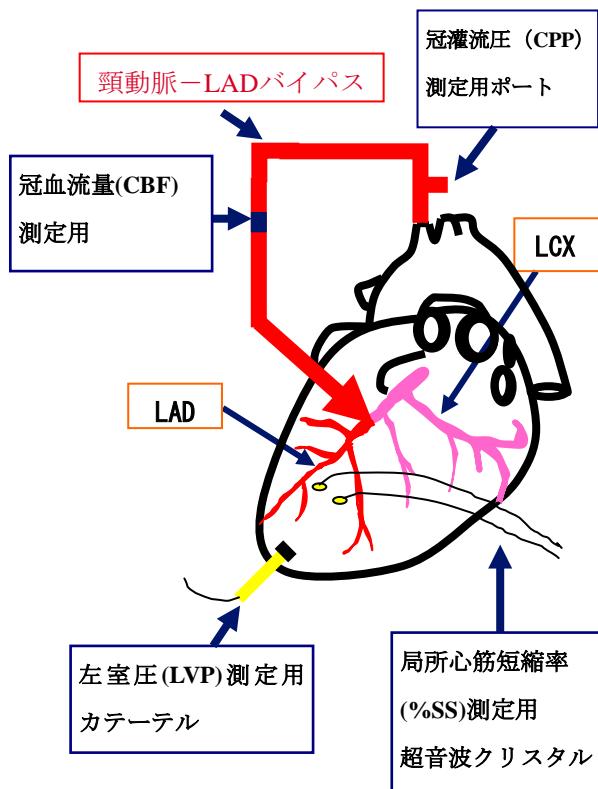


図 1 心筋虚血再灌流モデル

(2) PDE-III 阻害薬ミルリノン、cAMP 増強薬コルホルシン、Rho-kinase 阻害薬ファスジルをそれぞれ虚血前に投与し、各血行動態、再灌流後の心収縮力の回復率、再灌流性不整脈の出現率をコントロール群と比較検討する。

(3) p38MAPK 阻害薬 SB203580 (SB) の前処置によるミルリノンの効果を検討する。

### 4. 研究成果

(1) 臨床使用量のミルリノンの虚血前及び再灌流直後の静脈内投与により心筋スタニングからの回復が有意に改善され、再灌流性不整脈も抑制し、ミルリノンの虚血再灌流障害に対する心筋保護作用が明らかとなった (図 2)。この成果は Cardiovasc Drugs Ther 2006; 20:327-34 に掲載された。

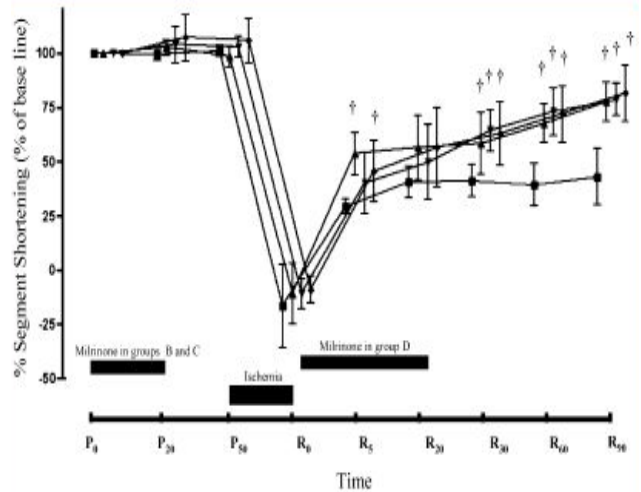


図 2 Recovery of percentage Segment shortening (%SS). Values are expressed mean  $\pm$  SD. †;  $p < 0.05$  vs group A. ■ group A, ▲: group B, ◆: group C, and ▼: group D. P<sub>0</sub>: baseline, P<sub>20</sub>: 20 min after administration of milrinone or saline, P<sub>50</sub>: just before ischemia, R<sub>0</sub>: just before reperfusion, R<sub>5</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>60</sub>, and R<sub>90</sub>: 5, 20, 30, 60, and 90 min after reperfusion, respectively.

(2) p38MAPK 阻害薬 SB の前処置によりミルリノンの心筋スタニングからの回復の改善が抑制されたことにより、ミルリノンの保護作用には p38MAPK の活性化が関与することが明らかとなった (図 3)。この成果は Anesthesiology 2007; 107:A626 に掲載された。

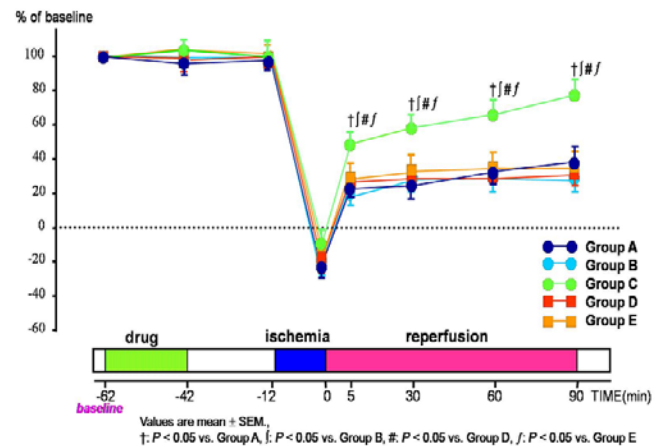


図 3 Recovery of percentage Segment shortening (%SS). Group A and B received the same volumes of saline and dimethyl sulfoxide (DMSO), respectively. Group C received milrinone. Group D received SB. Group E received a combination of milrinone plus SB.

(3)臨床使用量の cAMP 増強薬塩酸コルホルシンダロパートの虚血前静脈内投与により心筋スタニングからの回復が有意に改善され、再灌流性不整脈も抑制し、塩酸コルホルシンダロパートの虚血再灌流障害に対する心筋保護作用が明らかとなった(図4)。この成果は *Anesthesiology* 2006; 105:A1076 に掲載された。

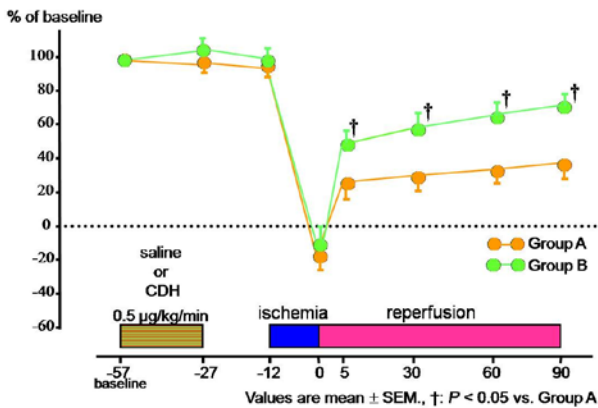


図4 Recovery of percentage Segment shortening (%SS). Group B received Colforsin daropate hydrochloride (CDH) by a continuous intravenous injection. Group A received the same volume of saline in the same time course.

(4) Rho-kinase 阻害薬ファスジルの虚血前および再灌流直後投与は心筋スタニングからの回復を有意に改善し、ファスジルの虚血再灌流障害に対する心筋保護作用が明らかとなった。しかし虚血再灌流 30 分後からの投与では改善しないことが明らかとなった(図5)。この成果は *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2008;22(4):293-8 に掲載された。

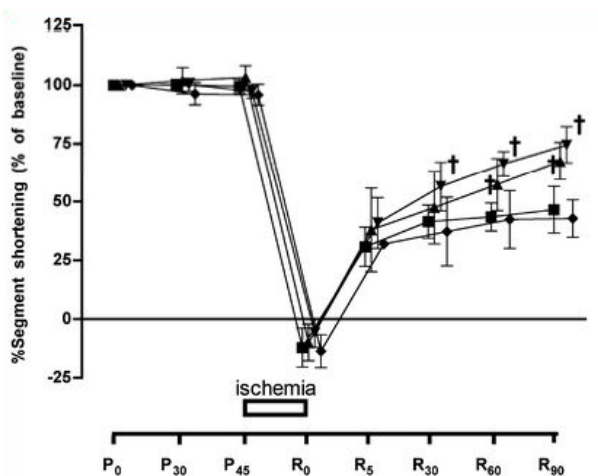


図5 Recovery of percent segment shortening (%SS). Values are expressed as mean  $\pm$  SD.  $\dagger p < 0.05$  vs group A. Square Group A, triangle group B, inverted triangle group C, and diamond group D.  $P_0$  Baseline,  $P_{30}$  30 min after administration of fasudil,  $P_{45}$  15 min after discontinuation of fasudil and just before ischemia,  $R_0$  just before reperfusion,  $R_5$ ,  $R_{30}$ ,  $R_{60}$ , and  $R_{90}$  5, 30, 60, and 90 min after reperfusion, respectively

## 5. 主な発表論文等

(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7件)

- ① Shibata I, Yoshitomi O, Maekawa T, Hara T, Cho S, Sumikawa K: The impact of administration time of milrinone, a phosphodiesterase III inhibitor, to protect swine myocardium against ischemia-reperfusion injury. *Masui* 58: Q10-02, 2009 査読有
- ② Yoshitomi O, Maekawa T, Makita T, Sumikawa K: Effect of low-dose landiolol hydrochloride on atrial fibrillation after cardiovascular surgery in patients with low left ventricular function. *Masui* 58: P1-20-01, 2009 査読有
- ③ Shibata I, Yoshitomi O, Use T, Ureshino H, Cho S, Maekawa T, Hara T, Sumikawa K: Administration of the Rho-kinase inhibitor fasudil before ischemia or just after reperfusion, but not 30 min after reperfusion, protects the stunned myocardium in swine. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 22: 293-8, 2008 査読有
- ④ Matsumoto S, Cho S, Maekawa T, Yoshitomi O, Shibata I, Sumikawa K: Olprinone induced myocardial preconditioning is not attenuated by mitochondrial K-ATP channels antagonist. *J Anesth* 22: P1-08-03, 2008 査読有
- ⑤ Yoshitomi O, Hara T, Shibata I, Cho S, Sumikawa K: Role of p38 MAPK in the cardioprotective effect of milrinone against myocardial stunning in swine. *Anesthesiology* 107: A626, 2007 査読有

- ⑥ Use T, Makita T, Ureshino H, Cho S, Yoshitomi O, Akiyama D, Oshibuchi M, Hara T, Sumikawa K: Milrinone administered before ischemia or just after reperfusion, attenuates myocardial stunning in anesthetized swine. Cardiovascular Drugs and Therapy 20: 327-34, 2006 査読有
- ⑦ Yoshitomi O, Hara T, Shibata I, Akiyama D, Sumikawa K: Cardioprotective effects of colforsin daropate hydrochloride on stunned myocardium in pigs. Anesthesiology 105: A1076, 2006 査読有

[学会発表] (計 5 件)

- ① 吉富 修: 低心機能患者の心・大血管手術後心房細動に対する低用量塩酸ランジオロールの効果 日本麻酔科学会 2008.8.17 神戸
- ② Yoshitomi O: Role of p38 MAPK in the cardioprotective effect of milrinone against myocardial stunning in swine. ASA 2007.10.5 San Francisco
- ③ 吉富 修: 心筋スタニングに対するミルリノンの保護作用における p38MAPK の役割 日本麻酔科学会 2007.6.1 札幌
- ④ Yoshitomi O: Cardioprotective effects of colforsin daropate hydrochloride on stunned myocardium in pigs. ASA 2006.10.14 Chicago
- ⑤ 吉富 修: 塩酸コルホルシンダロパートの虚血前投与が心筋スタニングからの回復に与える影響 日本麻酔科学会 2006.6.2 神戸

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1)研究代表者

吉富 修 (YOSHITOMI OSAMU)  
長崎大学・医学部・歯学部附属病院・助教  
研究者番号: 30380926

(2)研究分担者

(3)連携研究者