

自己評価報告書

平成 23 年 3 月 31 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008-2011

課題番号：20590847

研究課題名 (和文) 虚血性心疾患における酸化ストレスの 2 面性と抗酸化療法ジレンマに関する研究

研究課題名 (英文) Dual role of oxidative stress and antioxidant-dilemma in the ischemic heart

研究代表者

岩坂 壽二 (IWASAKA TOSHIJI)

関西医科大学・医学部・教授

研究者番号：00098120

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、循環器内科学

キーワード：臨床心血管病態学

1. 研究計画の概要

本研究の目的は高血圧、糖尿病、高脂血症、心筋症といった酸化ストレス亢進状態において施行される抗酸化療法の有用性と危険性を酸化ストレスの二面性の観点から検討することである。本研究では以下の点を実験的に明らかにする。(1) 高血圧モデルにおいて純粋な抗酸化薬と二次的効果として抗酸化作用が認められているアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) が心不全発症および心筋梗塞発生時の梗塞サイズにおよぼす影響、(2) 心筋症モデルにおいて酸化ストレスの下流にあって心筋細胞死のシグナルに関わっている p38 MAP キナーゼの阻害薬と ARB が心不全の進展および心筋梗塞発生時の梗塞サイズにおよぼす影響、(3) 高脂血症モデルにおいてスタチンが動脈硬化予防と心筋梗塞発生時の梗塞サイズにおよぼす影響、(4) 糖尿病モデルにおいてミトコンドリア KATP チャネル抑制作用を有する経口糖尿病薬が心筋梗塞サイズにおよぼす影響に焦点を当てる。

2. 研究の進捗状況

(1) アンジオテンシン II タイプ 1 受容体遮断薬 (ARB) の抗酸化作用とその心筋保護効果を一般的抗酸化薬である N-acetyl cysteine (NAC) と比較検討した。ARB と NAC はともに抗酸化作用を示し、酸化ストレスで発現が亢進する誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) の発現を抑制した。しかし、ARB は NAC と異なり、アンジオテンシン II タイプ 1 受容体選択的に酸化ストレスを除去して iNOS 依存性虚血耐性を内皮型一酸化窒素合成酵素依存性虚血耐性に転換した。一方、NAC は非特異的にすべての酸化ストレスを排除するが、これは心

筋保護的な酸化還元シグナルをも抑制して ARB の心筋保護作用に拮抗することが示された。以上の知見から、ARB はアンジオテンシン II タイプ 1 受容体選択的に心筋酸化ストレスを除去し、心筋保護的な酸化還元シグナルを維持しうる降圧薬として虚血性心疾患を伴った高血圧治療に貢献していることが明らかになった。

(2) 糖尿病ラットの心筋において酸化ストレスによって発現が亢進した iNOS の役割を検討した。糖尿病心筋では iNOS の脱共役によってさらなる酸化ストレスの亢進と一酸化窒素 (NO) の生物学的利用度の低下がみられた。これらの現象は、NOS の補酵素である tetrahydrobiopterin (BH4) を投与することによって有意に抑制された。BH4 による iNOS 脱共役の抑制は、酸化ストレスを軽減するとともに NO の生物学的利用度を高めた。次に、酸化ストレスの軽減と NO の生物学的利用度増加のいずれが糖尿病心筋における BH4 の心筋保護効果に貢献しているかを検討した。その結果、NO の生物学的利用度増加の方が糖尿病心筋における BH4 の心筋保護効果により重要であることが明らかになった。さらに、NO を介する心筋保護作用の機序を検討すると、NO はタンパクニトロシル化を介して糖尿病心筋に虚血耐性を獲得させることが明らかになった。以上の知見から、糖尿病心筋では iNOS の脱共役を抑制することが新たな心筋保護手段となりうることを示唆された。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由)

研究計画の概要に示した研究計画実験(1)と

(2)に関してはほぼ予定どおりに終了したた

め。

4. 今後の研究の推進方策

1. 研究計画の概要に示した研究計画(3)ではラット高脂血症モデルにおいてスタチンが動脈硬化予防と心筋梗塞発生時の梗塞サイズにおよぼす影響を検討する。

2. 研究計画の概要に示した研究計画(4)ではラットの糖尿病モデルにおいてミトコンドリア KATP チャンネル抑制作用を有する経口糖尿病薬が心筋梗塞サイズにおよぼす影響を検討する。

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 3 件)

1. Okazaki T, Otani H, Shimazu T, Yoshioka K, Fujita M, Katano T, Ito S, Iwasaka T. Reversal of inducible nitric oxide synthase uncoupling unmasks tolerance to ischemia/reperfusion injury in the diabetic rat heart. *J Mol Cell Cardiol.* 50: 534-544, 2011. 査読有

2. Otani H. The role of nitric oxide in myocardial repair and remodeling. *Antioxid Redox Signal.* 11: 1913-1928, 2009. 査読有

3. Matsuhisa S, Otani H, Okazaki T, Yamashita K, Akita Y, Sato D, Moriguchi A, Iwasaka T. N-acetylcysteine abolishes the protective effect of losartan against left ventricular remodeling in cardiomyopathy hamster. *Antioxid Redox Signal.* 10: 1999-2008, 2008. 査読有

[学会発表] (計 3 件)

1. Dual role of inducible nitric

oxide synthase in left ventricular injury and protection after myocardial infarction in mice. Shimazu T, Otani H, Fujita M, Yoshioka K, Okazaki T, Iwasaka T.

American Heart Association Scientific Sessions 2010. 2010年11月15日、米国シカゴ

2. Inhibition of contractile activity during ischemic postconditioning enhances cardioprotection through RISK-dependent restoration of sarcolemmal dystrophin. Moriguchi A, Otani H, Yamashita K, Yoshioka K, Okazaki T, Iwasaka T.

American Heart Association Scientific Sessions 2008. 2008年11月9日、米国ニューオーリンズ

3. Inhibition of iNOS uncoupling by tetrahydrobiopterin confers cardioprotection through protein S-nitrosylation. Okazaki T, Otani H, Yamashita K, Jo H, Yoshioka K, Moriguchi A, Iwasaka T.

American Heart Association Scientific Sessions 2008. 2008年11月11日、米国ニューオーリンズ