

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791601

研究課題名(和文) 心筋薬理学的コンディショニング修飾因子の解明：pH補正の影響と分子機序

研究課題名(英文) Reseach of the modulating factors on pharmacological myocardial preconditioning against myocardial ischemia reperfusion injury.

## 研究代表者

松本 周平 (MATSUMOTO, Shuhei)

長崎大学・大学病院(医学系)・助教

研究者番号：20580327

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：虚血に伴う臓器障害の根本的治療は臓器の血行再建療法であるが、血流再開時に虚血再灌流障害と呼ばれる臓器障害性機構が惹起されることが知られており、その制御は患者予後に影響しうると考えられる。臓器虚血再灌流障害を制御しうる有力な手段として一過性の臓器虚血や特定の薬剤を用いたプレ・ポストコンディショニングと呼ばれる手法が知られているが、今回ラット心筋虚血再灌流モデルを用いてプレコンディショニング作用に影響を与える因子として、実際に臨床応用されている麻酔薬を中心としてその効果や作用機序について検討を行った。

研究成果の概要(英文)：The curative therapy for ischemic organ failure is revascularization, whereas the phenomenon termed ischemia-reperfusion(I/R) injury has known to occur at the reperfusion period, and the control of I/R injury could affect patient prognosis. Ischemic or pharmacological preconditioning have known as the powerful means for regulating I/R injury, so we studied about modulating factors on myocardial preconditioning. We hypothesized that clinically used agents such as some anesthetics are modulating factors on myocardial preconditioning, and investigated using myocardial I/R injury rat model.

研究分野：医歯薬学

キーワード：虚血再灌流 心臓

## 1. 研究開始当初の背景

医療の実臨床現場において虚血性障害を来した臓器を救うための根本的治療は血行再建療法（虚血性心疾患でいえば、カテーテルや外科手術による冠動脈再建療法）であるが、一定時間虚血にさらされた臓器の血流再開に伴って起こるとされているのが虚血再灌流障害といわれる現象である。臓器を構成する細胞が一定時間虚血にさらされることにより引き起こされるナトリウムイオン過負荷から細胞は膨化し、さらには炎症性メディエータの産生の亢進や好中球の遊走などを介して細胞死を誘導する機構が惹起される。そこに血流再開による酸素供給の急激な回復が起こることで活性酸素種が爆発的に増加し、細胞死が加速的に誘導される。さらには再灌流に伴って生じた活性酸素種は炎症性メディエータや好中球にも作用して、臓器障害を誘導する悪循環が加速していくとされる。心臓の虚血再灌流障害は冠動脈のカテーテル治療や心臓手術の周術期に起こりうるが、患者予後改善のためその制御法の開発と臨床現場における実用化が求められる。虚血再灌流障害を制御するための有力な方法の一つとして、臓器に対する短時間の虚血刺激や特定の薬剤投与によるプレコンディショニングと呼ばれる手法があり、その具体的手法と作用機序について当教室の実験グループでは動物実験による検討を重ねてきた。このプレコンディショニングに関しては患者の持つ様々な内的素因や外的な要素（併用薬剤など）により保護効果に影響が生じることが従来から知られており、内的素因（患者の有する合併症や血糖異常など）については動物実験にて検討を行い、過去に報告

を行っている<sup>1)2)</sup>。今回はプレコンディショニング刺激と同時に併用する麻酔薬が保護作用にもたらす影響を中心として動物実験にて検討を行った。

## 2. 研究の目的

虚血プレコンディショニングに対する併用麻酔薬がもたらす効果とその作用機序について検討を行う。

## 3. 研究の方法

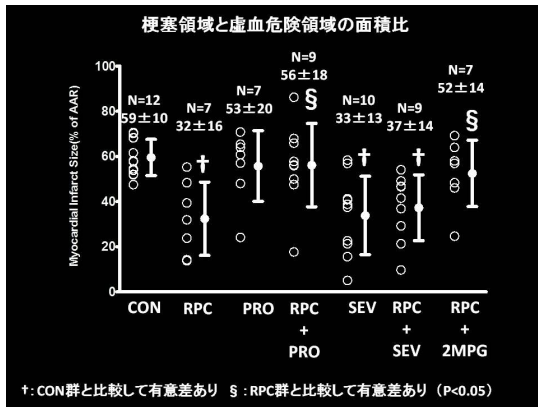
概要) in vivo ラット心筋虚血再灌流モデルを作成し 30 分間の心筋前下行枝虚血および 120 分間の再灌流時間を設定。

評価法) 虚血再灌流終了後に各群間で梗塞面積を算出して比較。

プロトコール) まず心筋虚血再灌流のみを行い (CON) 心筋壊死の程度を評価した。次に遠隔虚血プレコンディショニング (RPC) 吸入麻酔薬であるセボフルラン (SEV) 静脈麻酔薬であるプロポフォール (PRO) が心筋虚血再灌流に与える影響を評価。その後 RPC に対して両薬剤が及ぼす影響について検討した。さらには遠隔虚血プレコンディショニングにおいて抗酸化剤である

2-mercaptopropionylglycine (2MPG) を投与し、プレコンディショニング機構における活性酸素種の関与について検討した。

#### 4. 研究成果



実験結果について下図に示す。

コントロール群と比較して遠隔虚血プレコンディショニングは有意に保護効果を示したが、プロポフォールの同時投与はその保護効果を打ち消す結果となった。一方でセボフルランは虚血プレコンディショニングとの併用状態において、心筋保護効果が維持される結果となった。

虚血プレコンディショニングにおいて抗酸化剤である 2MPG を投与したところ保護効果は減弱した。従来の見解より、プレコンディショニング刺激によって、細胞内に産生する比較的少量の活性酸素種が保護効果のメディエータとして働いていることが知られているが、2MPG はメディエータとしての活性酸素種に作用して、心筋虚血性障害に対する保護作用を打ち消した可能性が考えられた。今回同じように虚血プレコンディショニングの保護効果を打ち消したプロポフォールも抗酸化作用を持つことが知られており、今回の結果よりプレコンディショニング刺激と同時期に抗酸化作用を持つ薬物が投与されることによって、その保護作用に影響を与える可能性が示唆された。今回の実験により、実臨床における心筋虚血再灌流障害制御を

目指した治療法開発に一定の示唆を与える結果を得ることができたと考えており、今後はこれらの結果を基として当該分野において新規治療法開発や作用機序解明のため更なる検討を重ねていく予定としている。

#### (引用文献)

1. Matsumoto S, Cho S, Tosaka S, Higashijima U, Maekawa T, Hara T, Sumikawa K : Hyperglycemia raises the threshold of levosimendan- but not milrinone-induced postconditioning in rat hearts. Cardiovasc Diabetol. 11 巻 4 号, 2012 年 01 月
2. Matsumoto S, Cho S, Tosaka S, Ureshino H, Maekawa T, Hara T, Sumikawa K : Pharmacological preconditioning in type 2 diabetic rat hearts: the roles of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels and the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway. cardiovascular drug and therapy. 23 巻 4 号 263 頁-270 頁, 2009 年 07 月

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 2 件 )

1. Matsumoto S, Cho S, Tosaka S, Higashijima U, Maekawa T, Hara T, Sumikawa K. Hyperglycemia raises the threshold of levosimendan- but not milrinone-induced postconditioning in rat hearts. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Jan 12;11:4. (査読有)
2. Ichinomiya T, Cho S, Higashijima U, Matsumoto S, Maekawa T, Sumikawa K. High-dose fasudil preserves postconditioning against myocardial infarction under hyperglycemia in rats: role of mitochondrial KATP channels. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Mar 22 11(1):28 ( 査読有 )

[ 学会発表 ] ( 計 2 件 )

1. Matsumoto S. Interaction of Remote Ischemic Preconditioning With Anesthetics in Rat Hearts. American Society of Anesthesiologists Annual Meeting 2012 2012 年 10 月 16 日 ワシントン DC ( アメリカ )
2. 松本周平 心筋リモートプレコンディショニングに対する麻酔薬の影響 日本静脈麻酔学会 2013 年 11 月 16 日 米子コンベンションセンター ( 鳥取県米子市 )

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

松本周平 ( MATSUMOTO, Shuhei )

長崎大学・病院 ( 医学系 ) ・ 助教

研究者番号 : 20580327