

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2010

課題番号：19591805

研究課題名（和文）肝虚血再灌流障害に対する薬理的ポストコンディショニング法の開発と分子機序の解明

研究課題名（英文）Development of methods and clarifying the molecular mechanisms of pharmacological postconditioning against liver ischemia reperfusion injury

研究代表者

趙 成三（CHO SUNGSAM）

長崎大学・病院・講師

研究者番号：90325055

研究代表者の専門分野：麻酔・蘇生科学

科研費の分科・細目：麻酔・蘇生学

キーワード：肝臓、虚血再灌流障害

1. 研究計画の概要

（1）**肝虚血再灌流障害に対する薬理的ポストコン法の開発**：ラット肝虚血再灌流モデルを用い、虚血ポストコンならびに再灌流早期の PDEIII 阻害薬、Rho キナーゼ阻害薬投与が肝虚血再灌流障害に与える影響について検討する。

（2）**分子機序の解明：RISK 経路に関する検討**：ラット肝虚血再灌流モデルを用い、虚血ポストコンならびに再灌流早期の PDEIII 阻害薬、Rho キナーゼ阻害薬投与が PI3-Akt、ERK の活性化に与える影響について検討する。

2. 研究の進捗状況

肝臓においては、短時間先行虚血（虚血プレコン）や PDEIII 阻害薬、Rho キナーゼ阻害薬の虚血前投与の肝虚血再灌流障害に対する保護作用は報告されているが、そのメカニズムに関する報告は少ない。また、虚血・薬理的ポストコンに関する検討はなされていない。今回、ラット肝虚血再灌流モデルを用い、虚血ポストコンおよび PDEIII 阻害薬、Rho キナーゼ阻害薬の再灌流時投与による保護効果の検討と RISK 経路である PI3-Akt、ERK の関与を調べるため、以下の検討を行っている。

（1）肝虚血再灌流障害に対する薬理的ポストコン法の開発

現在、ラット肝虚血再灌流モデルで、

PDEIII 阻害薬、Rho キナーゼ阻害薬の再灌流時投与によって、肝逸脱酵素 AST、ALT、LDH の低下とアポトーシス抑制効果を有することが解明された。

（2）分子機序の解明：RISK 経路と NO に関する検討

ラット肝虚血再灌流モデルで、PDEIII 阻害薬、Rho キナーゼ阻害薬の再灌流時投与による保護メカニズムは、PI3-Akt 活性化阻害薬 wortmannin、LY294002 と ERK 活性化阻害薬 PD-98059、eNOS 阻害薬 L-NAME により抑制された。PDEIII 阻害薬、Rho キナーゼ阻害薬の再灌流時投与で PI3-Akt、ERK、eNOS が活性化し、Rho キナーゼの活性化の抑制が生じることをウエスタンブロット法により解明した。今後データ整理と論文作成を行う。

3. 現在までの達成度：区分②

平成 22 年度はデータ整理と論文作成を行いながら、追加実験を加えていくことで研究が一段落するため。

4. 今後の研究の推進方策

平成 22 年度はデータ整理と論文作成を行いながら、追加実験を加えていく。また、肝移植手術への応用を考えて、肝移植モデルでの検討も進めていく。

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0件)

〔学会発表〕(計1件)

戸坂玲子、趙成三、澄川耕二、
Administration of Olprinone Reduces
Ischemia-Reperfusion Injury of Rat Liver
Via PI3K/Akt Pathway、アメリカ麻酔科学会、
2008年10月、オランダ

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕