

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 13 日現在

機関番号：34448

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2011～2012

課題番号：23800078

研究課題名（和文）遠隔虚血プレコンディショニングが心臓自律神経へ与える影響と心筋保護作用機序の解明

研究課題名（英文）Effects of remote ischemic preconditioning on cardiac sympathetic nerve and elucidation of cardioprotection mechanism

研究代表者

上田 真也（UEDA SHINYA）

森ノ宮医療大学・保健医療学部・助教

研究者番号：40616926

## 研究成果の概要（和文）：

本研究では、心臓自律神経活動を *in vivo* で経時的かつ定量的にモニターできる心臓マイクロダイアリシス法を用いて、左室心筋間質ノルエピネフリン（NE）およびエピネフリン（Epi）を定量評価し、遠隔虚血プレコンディショニング（RIPC）が心臓交感神経活動に及ぼす影響について検討した。その結果、RIPC は心筋虚血早期（虚血開始 30 分）における交感神経終末からの NE 放出を抑制し、心筋保護作用を誘発している可能性が示唆された。また、RIPC による心筋虚血早期における心臓交感神経終末からの NE 放出の抑制は、心臓交感神経の機能変化によるものではなく、別のメカニズムが関与している可能性が示唆された。今後、RIPC の心筋保護作用における神経性因子と液性因子の相互作用についても検討が必要である。

## 研究成果の概要（英文）：

In the present study, we examined the effects of remote ischemic preconditioning (RIPC) on myocardial interstitial norepinephrine (NE) and epinephrine (Epi) levels in the rabbit left ventricle *in vivo* using microdialysis. As a result, the increase in dialysate NE levels until 30 min of coronary occlusion were significantly enhanced by RIPC. In addition, the suppression of dialysate NE levels during coronary artery occlusion by RIPC do not act so much cardiac sympathetic nerve function changing as other mechanism. Further study is required to elucidate the interplay between neural and humoral pathways underlying cardioprotection by RIPC.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：複合領域（健康・スポーツ科学）

科研費の分科・細目：応用健康科学

キーワード：遠隔虚血プレコンディショニング（RIPC）、心臓自律神経、心臓マイクロダイアリシス法、エピネフリン、ノルエピネフリン

## 1. 研究開始当初の背景

Murry ら (1986) は先行する短時間の虚血により虚血耐性を獲得し、後の長時間虚血において心筋梗塞サイズが縮小する現象を虚血プレコンディショニング (Ischaemic Preconditioning; IPC) として報告した。その後、IPC による心筋保護作用の細胞内メカニズムに関するメディエーターとして、アデノシン、PKC、活性酸素 (ROS)、一酸化窒素 (NO) 等が、エフェクタとして ATP 感受性 K チャネル ( $K_{ATP}$ )、ミトコンドリア透過性遷移ポア (mPTP) 等の関与が明らかとなってきた。しかしながら、IPC は効果的な心筋保護法であるが、先行虚血を人為的に操作することが難しいため、薬物によってミトコンドリア代謝を制御し同じ効果を得る、いわゆる pharmacological IPC の研究もなされてきた。一方、Przyklenk ら (1993) は左冠動脈回旋枝の先行する短時間虚血が、その後の左冠動脈前下行枝閉塞による梗塞サイズを縮小する効果があることを報告し、その後、心臓以外の臓器の短時間虚血でも心筋保護作用を有することが明らかとなり、遠隔虚血プレコンディショニング (Remote Ischaemic Preconditioning; RIPC) という概念が提唱された。最近、Bøtker ら (2010) は ST 上昇を呈する急性心筋梗塞が疑われる症例に対し、救急搬送時に上肢の短時間虚血を繰り返すことにより、その後の経皮的冠動脈血管形成術による虚血-再灌流傷害が軽減することを臨床例で報告した。この RIPC のメカニズムは未だに明らかではないが、循環血液中のアデノシンやブラジキニンを介した心臓 IPC と同じメカニズム (Humoral pathway) と、もう一つは交感神経系を介したメカニズム (Neural pathway)、特にカテコラミンによる心筋保護作用の関与が考えられている。実際、Gho ら (1996) は、神経節遮断薬 (hexamethonium) により RIPC の効果が消失することから、自律神経系の関与を強く示唆しているが、心臓の自律神経活動を直接計測した報告はまだ無い。

## 2. 研究の目的

本研究では、心臓自律神経活動を *in vivo* で経時的かつ定量的にモニターできる心臓マイクロダイアリス法を用いて、左室心筋間質ノルエピネフリン (NE) およびエピネフリン (Epi) を定量評価し、RIPC が心臓交感神経活動に及ぼす影響について検討することを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) RIPC 後の心筋虚血時における左室心筋間質 NE および Epi (Protocol 1)

麻酔下ウサギにおいて、左冠動脈回旋枝領域の心筋に心臓微量透析用ファイバーを刺入した。その後、RIPC として総腸骨動脈を露出し、5 分間の下肢虚血と 5 分間の灌流を 4 回繰り返した。RIPC 終了後、左冠動脈を結紮し、90 分間の心筋虚血を誘発した。なお、RIPC を行わない sham 手術のみの結果と比較検討した。(図 1)

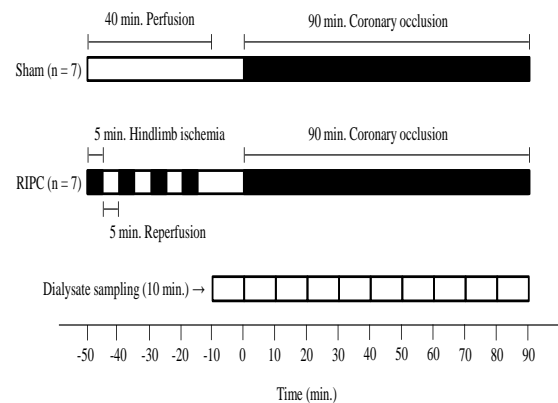


図 1. Protocol 1

(2) RIPC 中の左室心筋間質 NE および Epi の変化と機能変化 (Protocol 2)

麻酔下ウサギにおいて、左冠動脈回旋枝領域の心筋に心臓微量透析用ファイバーを刺入した。コントロールサンプルを回収後、RIPC を 4 回行い、5 分毎に RIPC 中のサンプルを連続回収した。RIPC 終了後、KCl (100nM) を局所投与し、心臓交感神経終末からの NE 放出を誘発させ、RIPC を行わない sham 手術のみの結果と比較検討した。(図 2)

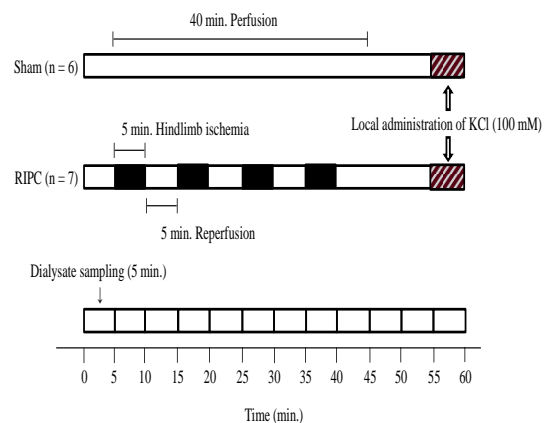


図 2. Protocol 2

#### 4. 研究成果

##### (1) Protocol 1

心筋虚血開始から 30 分までの心筋間質 NE は、RIPC 群が sham 群に比べて、有意に抑制された (図 3)。一方、心筋間質 Epi は RIPC 群と sham 群との間に有意な差は認められなかった (図 4)。従って、RIPC は、心筋虚血早期における交感神経終末からの NE 放出を抑制し、心筋保護作用を誘発している可能性が示唆された。

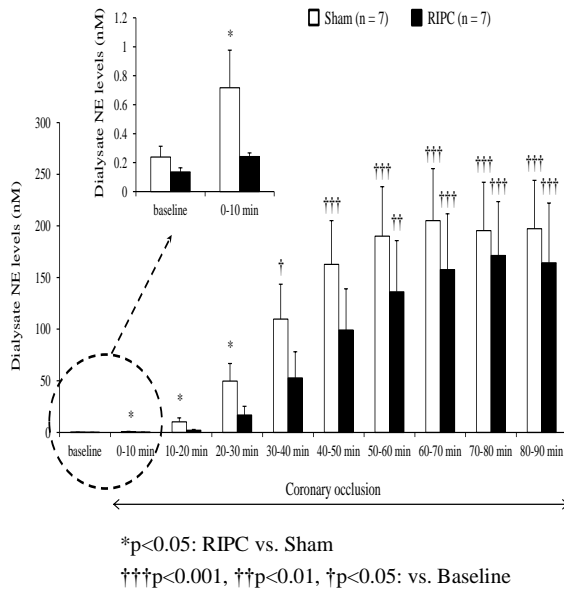


図 3. RIPC 後の心筋虚血時における左室心筋間質 NE

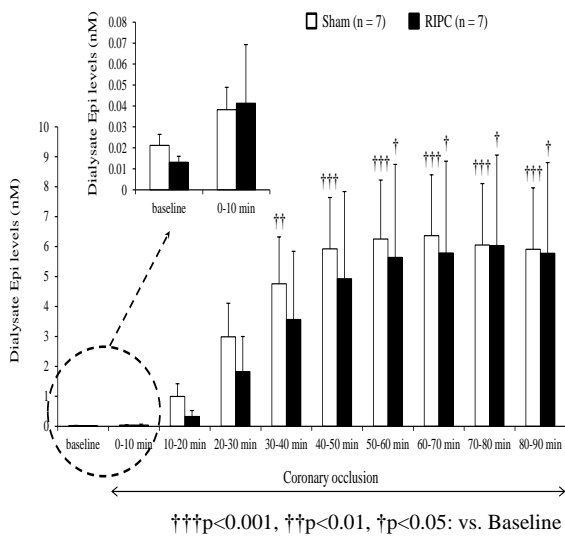


図 4. RIPC 後の心筋虚血時における左室心筋間質 Epi

##### (2) Protocol 2

RIPC 中の心筋間質 NE に有意な変化は認められなかった (図 5)。また、RIPC 終了後における KCl によって誘発された心筋透析液 NE 濃度についても、sham 群と比べて有意な差は認められなかった (図 5)。この結果は Epi についても同様であった (図 6)。従って、RIPC による心筋虚血早期における心臓交感神経終末からの NE 放出の抑制は、心臓交感神経の機能変化によるものではなく、別のメカニズムが関与している可能性が示唆された。

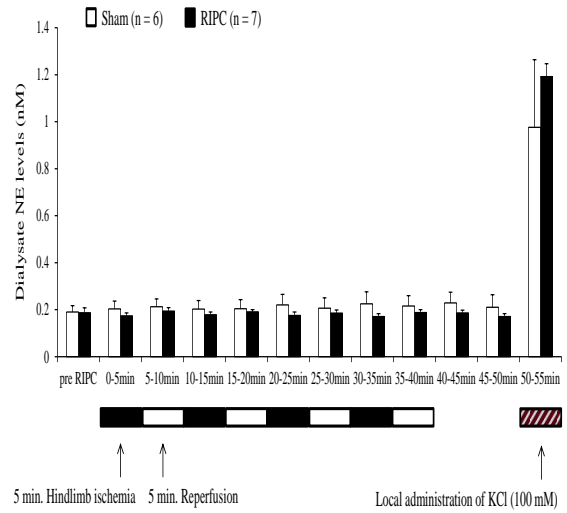


図 5. RIPC 中の左室心筋間質 NE の変化と機能変化

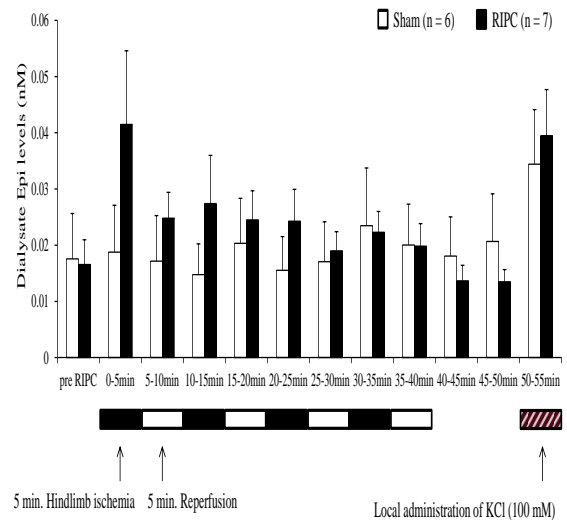


図 6. RIPC 中の左室心筋間質 Epi の変化と機能変化

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)

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上田 真也 (UEDA SHINYA)

森ノ宮医療大学・保健医療学部・助教

研究者番号：40616926

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：

(4) 研究協力者

宍戸 稔聡 (SHISHIDO TOSHIAKI)

国立循環器病研究センター・研究企画調整室・室長

研究者番号：60300977

秋山 剛 (AKIYAMA TSUYOSHI)

国立循環器病研究センター・心臓生理機能部・室長

研究者番号：70202554