

鶴長 容子 論文内容の要旨

主 論 文

Olprinone, a Phosphodiesterase Type III inhibitor, has Pharmacological Postconditioning Properties against Renal and Heart Ischemia-Reperfusion Injury

ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬オルプリノンは、
腎臓と心臓の虚血再灌流障害に対して、
薬理的ポストコンディショニング効果を持つ

鶴長 容子、戸坂 真也、戸坂 玲子、三好 宏、
前川 拓治、趙 成三、澄川 耕二

Anesthesia and Resuscitation • Volume 49 No. 3: 75-79; 2013

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員代理：田崎 修 教授)

【緒 言】

虚血後の再灌流初期に短時間の虚血を数回繰り返すことで、虚血再灌流障害が軽減される現象を虚血性ポストコンディショニングという。この現象は、心臓、肝臓、腎臓など多くの臓器で認められている。ポストコンディショニングの中で、短時間虚血の代わりに薬物を投与する方法を、薬理的ポストコンディショニングと呼ぶ。予測できない虚血イベントに対しても応用できる可能性があるため、有効な薬理的ポストコンディショニング法の開発は臨床的にも非常に有用であると考えられる。

本研究では、ラット腎臓および心筋虚血再灌流モデルを用いて、ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬オルプリノン(OLP)の腎臓、心臓に対するポストコンディショニング効果について検討を行った。

【対象と方法】

腎臓： 雄性 Sprague-Dawley (SD) ラット 28 匹を、シャム群、コントロール群、OLP-30 群、OLP-100 群の 4 つのグループにわけた。腹腔内ペントバルビタールで麻酔した後、

右腎臓を摘出し、左腎臓を血管クリップで45分間の虚血を行った。OLP-30群、OLP-100群は再灌流直後にオルプリノン 30 μ g/kg、100 μ g/kg をそれぞれ静脈内投与した。再灌流24時間後、血清尿素窒素、クレアチニン、シスタチンCを測定した。

心臓： 雄性SDラット14匹を、コントロール群、OLP群の2つのグループにわけた。腹腔内ペントバルビタールで麻酔した後、気管切開・人工呼吸を行い、開胸し冠動脈左前下行枝の30分間虚血を行った。OLP群はオルプリノン 10 μ g/kg を再灌流5分前に静脈投与した。再灌流2時間後、心筋梗塞サイズを測定し、心筋梗塞サイズは心筋梗塞範囲/虚血危険領域(%)で評価した。

【結 果】

腎臓：OLP-100群ではコントロール群と比較して血清尿素窒素 (100 \pm 29 in control vs. 63 \pm 10)、クレアチニン (3.01 \pm 1.37 in control vs. 1.48 \pm 0.50)、シスタチンC (0.43 \pm 0.12 in control vs. 0.26 \pm 0) が有意に減少した。OLP-30群では保護効果が認められなかった。

心臓：心拍数と血圧は両群間で有意差は認められなかった。心筋梗塞サイズはOLP群 (16 \pm 9%) ではコントロール群 (43 \pm 7%) に比べて有意に減少した。

【考 察】

オルプリノンはラットの腎臓と心臓においてポストコンディショニング効果を持つが、オルプリノン投与量に関しては、腎臓は心臓の10倍必要とした。

長時間虚血前に短時間の虚血、もしくは薬物を投与することで虚血再灌流障害が軽減される現象を虚血性および薬理的プレコンディショニングとよぶ。過去の我々の研究では、心臓ではオルプリノンによるプレコンディショニングはポストコンディショニングと同様にオルプリノン 10 μ g/kg で認められた。一方、腎臓ではプレコンディショニングはオルプリノン 30 μ g/kg で認められたのに対し、本研究のポストコンディショニングはオルプリノン 30 μ g/kg では認められず 100 μ g/kg で認められた。この違いの原因は明らかではないが、虚血性プレコンディショニングと虚血性ポストコンディショニングでは、短時間虚血時間や虚血回数が異なっており、各種臓器によるアルゴリズムの違いも報告されている。このことが腎臓におけるオルプリノンによるプレコンディショニングとポストコンディショニングの投与必要量の違いを生じているのではないかと推察される。今後は、保護効果のメカニズムと同様に適切な投与量や投与方法を決定するためのプロトコルを解明する、さらなる研究が必要である。