

橋口 英雄 論文内容の要旨

主 論 文

Isoflurane Protects Renal Function Against Ischemia and Reperfusion Through Inhibition of Protein Kinases, JNK and ERK

イソフルランの腎虚血再灌流障害に対する保護作用
- プロテインキナーゼ(JNK/ERK)の阻害を通して -

橋口 英雄、諸岡 浩明、三好 宏、松本 正順、小路 武彦、澄川 耕二

Anesthesia & Analgesia 101 巻 6 号 1584 - 1589 2005 年

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：澄川 耕二 教授)

[緒 言]

臓器を短時間、虚血に暴露することにより、その後の虚血/再灌流障害が軽減される現象を虚血性プレコンディショニング効果 (IPC: Ischemic preconditioning) と呼び、心臓・肝臓・腎臓をはじめ多くの臓器で認められている。また、虚血前に薬物を投与することにより虚血性プレコンディショニング効果と同じ様に障害を軽減する現象を薬理的プレコンディショニング作用 (PPC: Pharmacological preconditioning) と呼ぶ。揮発性麻酔薬のイソフルランによる PPC が心臓や脳などの臓器で認められているが、腎臓に対するイソフルランの PPC に関しては、明らかではない。そこで今回、腎臓に関してイソフルランによる PPC が存在するのか、また存在するとすればどういうメカニズムによるものか比較検討を行った。

[対象と方法]

Wistar 系雄性ラット(220~300g)を用い、ペントバルビタール(60mg/kg)の腹腔内投与を行い、気管内挿管した後ベンチレーター管理を行う。

実験：無作為に以下の3群に分類し、腎機能障害の指標として、再灌流0,12,24,48時間後の血中クレアチニン(Cr)と血中尿素窒素(BUN)の測定と48時間後の組織標本作製し比較検討を行った。

Sham group(n=8): Isoflurane の投与、虚血を行わず開腹操作のみ行う群。

Group ischemia/no isoflurane(n=8): 両側腎動静脈の虚血のみを40分間行う群。

Group ischemia/isoflurane(n=8): 1MAC (最小肺泡濃度) isoflurane の20分間投与を行った後、両側腎動静脈の虚血を40分間行う。

実験：実験の3群に1MAC isoflurane を20分間投与し開腹操作のみを行う isoflurane 投与の Sham 群を追加し、それぞれの群において再灌流0,5,40,90分後に腎臓を摘出しストレス応答性蛋白キナーゼ (JNK・p38・ERK) の活性の比較を電気泳動法とウェスタン・ブロッティング法を用いて行った。尚、測定結果は0.05以下を有意差有りとした。

[結 果]

実験 :再灌流 12,24,48 時間後において Cr、BUN いずれも Group ischemia/ isoflurane において Group ischemia/no -isoflurane よりも有意差ある悪化の軽減が認められた。また、再灌流 48 時間後の組織標本においても Group ischemia/isoflurane で有意差ある障害の軽減が認められた。

実験 :再灌流 40,90 分後で、JNK と ERK の活性は Group ischemia/no -isoflurane に比較し Group ischemia/ isoflurane では活性が阻害された。P38 に関して差は認められなかった。

[考 察]

今回我々は、再灌流 12,24,48 時間後の Cr と BUN の値の測定と再灌流 48 時間後の組織標本を作製することにより、虚血前にイソフルランを投与した群で、虚血のみの群に比較して虚血再灌流による障害が軽減されることを示した。このことから腎臓においてもイソフルランによる薬理的プレコンディショニング作用が存在することが証明された。

虚血再灌流障害は、虚血再灌流によりもたらされる急性の炎症反応（サイトカインカスケード、接着因子の発現、細胞浸潤など）や細胞死などにより重篤な臓器不全や組織障害が引き起こすと考えられている。虚血性プレコンディショニング（IPC）のメカニズムはまだ明確にはわかってはいないが、先行させる短時間の虚血によりもたらされる炎症反応や細胞死（ネクロシスやアポトーシス）の抑制などが一つのメカニズムと考えられている。また、吸入麻酔薬による薬理的プレコンディショニング作用のメカニズムに関しても明確な機序はわかっていないが、吸入麻酔薬が KATP チャネルを開口し Ca 過負荷による障害を軽減し保護作用を示すメカニズム以外にも、吸入麻酔薬による抗炎症作用がそのメカニズムに関与している可能性も上げられている。これらのことから、細胞の死や炎症反応への関与が考えられている蛋白キナーゼ（JNK、ERK）の活性がイソフルランにより阻害されたことは、今回示した保護作用の一つのメカニズムとして関与している可能性が示唆された。