

# 戸坂 真也 論文内容の要旨

## 主 論 文

Cardioprotection by olprinone, a phosphodiesterase III inhibitor, involves phosphatidylinositol-3-OH kinase-Akt and a mitochondrial permeability transition pore during early reperfusion.

ホスホジエステラーゼ III 阻害薬オルプリノンによる心保護効果は、再灌流初期の phosphatidylinositol-3-OH kinase-Akt とミトコンドリアの permeability transition pore が関与する。

### 著者名

戸坂 真也、槇田 徹次、戸坂 玲子、前川 拓治、趙 成三、原 哲也  
嬉野 浩行、澄川 耕二

Journal of Anesthesia (in press)

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

近年、虚血性プレコンディショニング作用は、再灌流初期の phosphatidylinositol-3-OH kinase-Akt (以下 PI3K-Akt) の活性化とミトコンドリアの permeability transition pore (以下 mPTP) の抑制が関与することが報告されている。

又、近年その特異的な薬理作用から広く臨床に使用されているホスホジエステラーゼ III 阻害薬 (以下 PDE III 阻害薬) オルプリノンの虚血前投与が、心保護効果を持つことが報告されているが、その作用機序は明確ではない。今回、オルプリノンによる心筋保護作用の分子機序を明らかにすることを目的に、再灌流初期の PI3K-Akt の活性化と mPTP 抑制が関与するか否かを検討した。

### 対象と方法

ペントバルビタール麻酔下の雄性 SD ラットを用い、気管切開、動静脈カニューレレーションを行った後開胸し、左冠状動脈起始部で結紮を行い、急性心筋虚血モデルを作成

した。コントロール群、オルプリノン投与 (20  $\mu$ g/kg) 群、オルプリノンと PI3K-Akt 阻害薬ウォルトマニン (0.6mg/kg) 投与群、オルプリノンと mPTP 開口薬アトラクチロシド投与 (5mg/kg) 群、ウォルトマニン単独投与群、アトラクチロシド単独投与群に分けた。全ての群にて、30 分間左冠状動脈起始部の結紮と 2 時間の再灌流を行った。実験中、観血的動脈圧、心拍数、体温を常時記録した。実験終了後、再度左冠状動脈起始部を結紮し、心臓を摘出した。最後に染色を行い梗塞巣と非梗塞巣を同定、心筋梗塞サイズを測定した。

## 結果

平均血圧、心拍数は群内及び群間で有意差はなかった。心筋梗塞サイズは、虚血前オルプリノン投与群 (12  $\pm$  4%) で、コントロール群 (43  $\pm$  4%) と比較して著明に低下した。又、オルプリノンとウォルトマニン投与群 (42  $\pm$  11%)、オルプリノンとアトラクチロシド投与群 (41  $\pm$  10%) で、心筋梗塞サイズはコントロール群と有意差がなかった。又、ウォルトマニン単独投与群とアトラクチロシド単独投与群では、心筋梗塞サイズはコントロール群と有意差はなかった。

## 考察

オルプリノン虚血前投与で、心筋梗塞サイズは減少し、オルプリノンによる心保護効果が示された。このオルプリノンによる心筋梗塞サイズ減少効果は、再灌流初期の PI3K-Akt の抑制と mPTP の開口により消失することが示された。

PI3K-Akt は、細胞の虚血再灌流障害からの保護に重要な役割を果たすと考えられている Reperfusion Injury Salvage Kinase の一翼を担う存在として近年注目されている。eNOS や ROS を介してミトコンドリアとも強く連携して保護効果をもたらしている。mPTP は、これまで心保護効果の最終効果器と考えられてきたミトコンドリア ATP 感受性カリウムチャネルより更に下流に存在し、ミトコンドリアの生存に深く関与していると考えられている。今回の実験で、PI3K-Akt の活性化と mPTP 抑制が、オルプリノン虚血前投与による心筋保護効果の分子機序であることが示唆される。