

# 松本 周平 論文内容の要旨

## 主 論 文

Pharmacological Preconditioning in Type 2 Diabetic Rat Hearts: The Roles of Mitochondrial ATP-Sensitive Potassium Channels and the Phosphatidylinositol 3-Kinase-Akt Pathway

2型糖尿病ラット心における薬理的プレコンディショニング  
ーミトコンドリア ATP 感受性カリウムチャンネルと phosphatidylinositol  
3-kinase-Akt 経路の役割ー

松本 周平、趙 成三、戸坂 真也、嬉野 浩行、  
前川 拓治、原 哲也、澄川 耕二

Cardiovascular Drugs and Therapy 23(4):263-70 2009

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

心筋虚血再灌流障害に対する虚血プレコンディショニング作用は、糖尿病の存在下で阻害されることが知られている。

ホスホジエステラーゼ 3 阻害薬 (以下 PDE3 阻害薬) はその心収縮作用が糖尿病の影響を受けないとされている。また、虚血前投与による心保護作用が報告されているが詳細な作用機序は明らかではなく、糖尿病モデル動物における有効性も不明である。今回、糖尿病モデルラットである Goto-Kakizaki (以下 GK) ラットおよび非糖尿病モデルラットを用い、PDE 3 阻害薬オルプリノンの心筋梗塞縮小効果および作用機序を吸入麻酔薬であるイソフルランと比較検討した。

## 対象と方法

ペントバルビタール麻酔下の Wistar ラットおよび GK ラットを用い、人工呼吸下で開胸した後、左冠状動脈起始部を閉塞し急性心筋虚血モデルを作成した。30 分間の冠状動脈閉塞の後 2 時間の再灌流時間を経て染色による虚血危険領域の同定の後心臓を摘出し、虚血危険領域に対する心筋梗塞サイズの比を求めて各群間で比較した。Wistar ラットにおいて、コントロール群 (生理食塩水虚血前投与)、イソフルラン群 (1%30 分間虚血前投与)、オルプリノン群 (10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  虚血前投与) に加え、イソフルランおよびオルプリノン投与前にプロテインキナーゼ C (以下 PKC) 阻害薬ケレリスリン (5  $\text{mg}/\text{kg}$ )、ミトコンドリア ATP 感受性カリウム (以下  $\text{m-K}_{\text{ATP}}$ ) チャンネル

阻害薬 5-hydroxydecanoic acid(以下 5-HD) (10 mg/kg)、phosphatidylinositol 3-kinase-Akt (以下 PI3K-Akt) 阻害薬 LY294002 (0.3 mg/kg) を投与した群に分けた。GK ラットにおいてはコントロール群、イソフルラン群、オルプリノン群に加えオルプリノン投与前に LY294002 を投与した群に分けた。

## 結 果

Wistar ラットにおいて、心筋梗塞サイズはコントロール群 (59±8%) と比較してイソフルラン (38±11%) およびオルプリノン投与群 (40±11%) で有意に低下した。一方 GK ラットにおいてはコントロール群 (58±14%) と比較してオルプリノン投与群 (41±9%) は有意に梗塞面積減少を認めたがイソフルラン群 (53±11%) は有意差を認めなかった。GK ラットにおけるオルプリノンの梗塞面積縮小効果は LY294002 投与により消失した (58±14%)。Wistar ラットにおけるイソフルランの梗塞面積縮小効果はケレリスリン (51±10%)、5-HD (58±9%)、LY294002 (54±16%) の各阻害薬により消失した。一方でオルプリノンの梗塞面積縮小効果は LY294002 (54±17%) によって消失したがケレリスリン (42±8%)、5-HD (40±11%) 投与により阻害されなかった。

## 考 察

オルプリノン虚血前投与により糖尿病・非糖尿病ラット両方において梗塞面積減少効果を認めた。一方でイソフルランでは糖尿病ラットにおける保護効果を認めなかった。イソフルランにおける梗塞面積減少効果は PKC、m-K<sub>ATP</sub> チャンネル、PI3K-Akt を介して発揮される一方で、オルプリノンにおいて保護効果は非糖尿病・糖尿病両方の状態で PI3K-Akt を介するが PKC、m-K<sub>ATP</sub> チャンネルとは独立して作用することが示唆された。オルプリノンは m-K<sub>ATP</sub> チャンネルとは独立して PI3K-Akt を活性化させる特異な心筋保護作用により糖尿病心において梗塞面積縮小効果をもたらすと考えられる。