

論 文 内 容 要 旨

題目 Exendin-4, glucagon-like peptide-1 receptor agonist, enhances isoflurane-induced preconditioning against myocardial infarction via caveolin-3 expression

(グルカゴン様ペプチド 1 受容体作動薬エクセンディン 4 はカベオリン 3 の発現を介し心筋梗塞に対するイソフルランのプレコンディショニング効果を高める)

著者 Eisuke Hamaguchi, Katsuya Tanaka, Rie Tsutsumi, Yoko Sakai, Kohei Fukuta, Asuka Kasai, Yasuo M. Tsutsumi.

平成 27 年 4 月発行

European Review for Medical and Pharmacological Sciences

第 19 巻 第 7 号 1285 ページから 1290 ページに発表済

内容要旨

心筋虚血再灌流傷害に先行し、何らかの介入を行うことで梗塞サイズが縮小する現象を、プレコンディショニング効果という。Isoflurane (Iso) などの揮発性麻酔薬がプレコンディショニング効果を有することはすでに知られるが、近年、インスリン分泌を誘発する消化管ホルモンの glucagon-like peptide-1 (GLP-1) や GLP-1 受容体作動薬の Exendin-4 (Ex-4) も同様の心筋保護作用をもつことが示された。

一方、caveolae (細胞膜のくぼみ) とその構造タンパク caveolin-3 (Cav-3) が、心筋虚血再灌流傷害に対する心筋保護作用において重要な役割を果たすことが報告されている。

本研究では、Iso と Ex-4 の併用により心筋プレコンディショニング作用が相加的に発現するか、さらに、そのシグナル伝達経路に Cav-3 発現が関与するか調査した。

野生型マウスを、control (C) 群、低濃度 (0.5 MAC) Iso [Iso (0.5)] 群、高濃度 (1.0 MAC) Iso [Iso (1.0)] 群、低用量 (3.0 ng/kg) Ex-4 [Ex-4 (3)] 群、高用量 (30 ng/kg) Ex-4 [Ex-4 (30)] 群、Iso (0.5) + Ex-4 (3) 群、Iso (1.0) + Ex-4 (30) 群に、無作為に割りつけた。ペントバルビタール麻酔後に人工呼吸を行い、動脈圧と心拍数の測定下にて実験を実施した。開胸後、Iso

様式 (8)

は 30 分間吸入し、Ex-4 は静脈内投与した。冠動脈遮断を 30 分間、再灌流を 2 時間行なった後、心臓を摘出し、左室の虚血領域に対する梗塞巣の割合を計測した。

次に、C 群、Iso (1.0)群、Ex-4 (30)群、Iso (0.5) + Ex-4 (3)群について、虚血再灌流前の左室を摘出し、イムノプロット分析で、浮遊分画中の Cav-3 発現量を測定した。

さらに、Cav-3 knockout マウス (Cav-3 KO マウス) を用いて、C 群、Iso (1.0)群、Ex-4 (30)群、Iso (0.5) + Ex-4 (3)群について、虚血再灌流後、虚血領域に対する梗塞巣の割合を計測した。

得られた結果は以下の通りである。

- 1) C 群と比較し、Iso (0.5)群と Ex-4 (3)群は梗塞サイズの有意差を認めなかった。一方、Iso (0.5) + Ex-4 (3)群では、C 群に対し、有意に縮小した [C : $42 \pm 6\%$ 、Iso (0.5) : $42 \pm 5\%$ 、Ex-4 (3) : $45 \pm 9\%$ 、Iso (0.5) + Ex-4 (3) : $24 \pm 10\%$]。
- 2) C 群と比較し、Iso (1.0)群、Ex-4 (30)群、Iso (1.0) + Ex-4 (30)群は、有意に梗塞サイズが縮小した。一方、Iso (1.0)群、Ex-4 (30)群、Iso (1.0) + Ex-4 (30)群の間では、有意差は認めなかった [C : $42 \pm 6\%$ 、Iso (1.0) : $28 \pm 6\%$ 、Ex-4 (30) : $25 \pm 8\%$ 、Iso (1.0) + Ex-4 (30) : $25 \pm 9\%$]。
- 3) C 群と比較し、Iso (1.0)群、Ex-4 (30)群、Iso (0.5) + Ex-4 (3)群では、浮遊分画の Cav-3 量が有意に増加した。
- 4) Cav-3 KO マウスでは、C 群、Iso (1.0)群、Ex-4 (30)群、Iso (0.5) + Ex-4 (3)群の間で、梗塞サイズの有意差は認めなかった。

本研究により、Ex-4 が低濃度 Iso の心筋プレコンディショニング効果を強化することが示された。さらに、そのシグナル伝達経路に Cav-3 発現が関与することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第1276号	氏名	濱口 英佑
審査委員	主査 北川哲也 副査 玉置俊晃 副査 佐田政隆		

題目 Exendin-4, glucagon-like peptide-1 receptor agonist, enhances isoflurane-induced preconditioning against myocardial infarction via caveolin-3 expression

(グルカゴン様ペプチド1受容体作動薬エクセンディン4はカベオリン3の発現を介し心筋梗塞に対するイソフルランのプレコンディショニング効果を高める)

著者 E. HAMAGUCHI, K. TANAKA, R. TSUTSUMI, Y. SAKAI, K. FUKUTA, A. KASAI, Y.M. TSUTSUMI

平成27年4月発行

European Review for Medical and Pharmacological Sciences

第19巻 第7号 1285ページから1290ページに発表済

(主任教授 田中克哉)

要旨 揮発性麻酔薬 isoflurane (Iso) による心筋プレコンディショニング作用は知られるが、最近、GLP-1受容体作動薬の Exendin-4 (Ex-4) も同様の作用をもつことが示された。一方、これらのプレコンディショニング作用に細胞膜の陥凹である caveolae やその構造タンパク caveolin-3 (Cav-3) が重要であることも報告されている。そこで本研究では、Iso と Ex-4 の併用がプレコンディショニング作用に及ぼす影響とその機序に Cav-3 の発現が関与するか検討した。

Control (C)群、0.5 minimum alveolar concentration (MAC) Iso [Iso (0.5)]群、1.0 MAC Iso [Iso (1.0)]群、3.0 ng/kg Ex-4 [Ex-4 (3)]群、30 ng/kg Ex-4 [Ex-4 (30)]群、Iso (0.5) + Ex-4 (3)群、Iso (1.0) + Ex-4 (30)群に割りつけたマウスに対し、虚血再灌流傷害を与えた後、心筋梗塞領域を計測した。次に、C群、Iso (1.0)群、Ex-4 (30)群、Iso

(0.5) + Ex-4 (3)群について、イムノブロット分析で、浮遊分画中の Cav-3 量を測定した。さらに、Cav-3 knockout マウス (Cav-3 KO マウス) で虚血再灌流実験を行ない、心筋梗塞領域を計測した。

得られた結果は以下の通りである。

- 1) C 群と比較し、Iso (0.5)群と Ex-4 (3)群は梗塞領域縮小効果を認めないが、Iso (0.5) + Ex-4 (3)群では有意に縮小した。
- 2) C 群と比較し、Iso (1.0)群、Ex-4 (30)群、Iso (1.0) + Ex-4 (30)群は、有意に梗塞領域が縮小した。一方、Iso (1.0)群、Ex-4 (30)群、Iso (1.0) + Ex-4 (30)群の間では、有意差は認めなかった。
- 3) C 群と比較し、Iso (1.0)群、Ex-4 (30)群、Iso (0.5) + Ex-4 (3)群では、浮遊分画の Cav-3 量が有意に増加した。
- 4) Cav-3 KO マウスでは、各群間に、梗塞領域の有意差は認めなかった。

以上の結果は、低濃度 Iso 投与に Ex-4 を併用することで心筋プレコンディショニング作用が生じること、およびその機序に Cav-3 の細胞膜への発現が関与することを示しており、その臨床的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。