

## 論文の要約

報告番号	① 乙 医 第 <b>1335</b> 号	氏名	福永 豊
学位論文題目	Topical Application of Nitrosonifedipine, a Novel Radical Scavenger, Ameliorates Ischemic Skin Flap Necrosis in a Mouse Model		
<p>論文の要約</p> <p>【背景】乱軸型皮弁では血流の不安定な遠位部で虚血性壊死を起こすことがある。虚血性皮弁壊死は治療期間の延長や移植部位によっては重篤な合併症を引き起こすため、その予防方法は長年にわたり研究されてきた。虚血性皮弁壊死には活性酸素種が寄与しているとされており、抗酸化薬によって虚血性皮弁壊死が予防されたという動物実験の報告があるが、臨床的に有効な抗酸化薬は現状では存在しない。</p> <p>降圧薬であるニフェジピンの代謝産物であるニトロソニフェジピンは、細胞膜でラジカル体を形成しラジカルを除去することで強力な抗酸化作用を示し、動脈硬化症モデルにおける血管リモデリング抑制効果、糖尿病性腎症モデルにおける腎症進行抑制効果が報告されている。我々はニトロソニフェジピンの抗酸化作用が皮弁壊死に対する治療に応用できると考え、虚血性皮弁壊死モデルを用いて壊死抑制効果の検討を行った。</p> <p>【方法】9-10週齢のC57BL/6マウスの背部に1×3cmの乱軸型皮弁を作成し術直後から1日毎にニトロソニフェジピン 30 mg/kgもしくは同量の溶媒(1%カルボキシメチルセルロース)を皮弁内に局所投与した(以下投薬群, 対照群とする)。生着域の評価は術後7日目に行った。術後1, 3日目の組織を採取し、酸化ストレス, アポトーシス, 血管内皮障害, 血管新生について評価した。</p> <p>【結果】①投薬群では対照群に比べて有意に皮弁生着域が拡大した(51.81 ± 6.85% vs. 78.29 ± 7.04%, p=0.021)。②術後3日目のMalondialdehydeは投薬群では対照群に比べて有意に減少しており、皮弁内における酸化ストレスがニトロソニフェジピン投与によって抑制されていることが示された(2.31 ± 0.28μmol/g protein vs. 4.21 ± 0.32μmol/g protein, p=0.001)。③TUNEL染色を用いて術後3日目のアポトーシス細胞数をカウントしたところ、アポトーシス細胞数は投薬群では対照群に比べて有意に減少していた(15.46 ± 1.91cells/field vs. 4.005 ± 1.191cells /field, P=0.0009)。④酸化ストレスによるアポトーシスに関わるp38 MAPK (Mitogen-activated Protein Kinase)のリン酸化タンパク発現は、投薬群では対照群に比べて有意に減少していた(p=0.0015)。⑤組織中のeNOSタンパク, VCAM-1タンパクの発現を両群間で比較した結果、投薬群では対照群に比べて有意にeNOSタンパクが増加し(p=0.023), VCAM-1タンパクが有意に減少していた(p=0.038)。⑥術後7日目のレクチン灌流染色を用いて血管数をカウントした結果、両群間で血管数に差は認められなかった。血管新生の重要な因子であるVEGFタンパクの発現にも両群間で差は認められなかった。</p> <p>【考察】本研究においてニトロソニフェジピンは乱軸型皮弁において虚血性皮弁壊死を抑制する効果が示された。その効果の機序として、ニトロソニフェジピンは酸化ストレス, アポトーシス, 血管内皮障害をそれぞれ抑制することが考えられた。ニフェジピンは血管拡張作用を介して皮弁壊死抑制に働くと報告されているが、ニトロソニフェジピンはカルシウムチャネル拮抗作用を持たず降圧作用を示さないことからニフェジピンとは全く異なる作用機序から皮弁壊死抑制に働いていると考えられた。</p> <p>【結語】ニトロソニフェジピンは酸化ストレス抑制, アポトーシス抑制, 血管内皮障害抑制を介して虚血性皮弁壊死を抑制することが示された。ニトロソニフェジピン局所投与は臨床的にも新しい虚血性皮弁壊死予防法の候補と考えられる。</p>			