

論 文 内 容 要 旨

題目 Isoflurane-induced postconditioning via mitochondrial calcium-activated potassium channels

(イソフルラン誘発性のポストコンディショニング効果はミトコンドリアのカルシウム依存性カリウムチャネルを介している)

著者 Michiko Kinoshita, Yasuo M Tsutsumi, Kohei Fukuta, Asuka Kasai, and Katsuya Tanaka

平成28年2月発行 The Journal of Medical Investigation
第63巻第1、2号に掲載予定

内容要旨

イソフルラン等の揮発性麻酔薬には心筋の虚血再灌流傷害に対して保護作用があることが知られている。この効果は、揮発性麻酔薬が虚血前に投与された場合はプレコンディショニング、再灌流の直後に投与された場合にはポストコンディショニングと呼ばれる。数多くの研究によって、複雑なシグナル伝達経路が揮発性麻酔薬によるプレコンディショニングやポストコンディショニングの発現に関与することが分かってきたが、まだ不明な部分も多い。近年、ミトコンドリアのカルシウム依存性カリウムチャネルが、心筋虚血再灌流傷害に対する心保護効果の作用機序において重要な役割を持つことが注目されてきた。本研究では、イソフルラン誘発性のポストコンディショニング効果と、ミトコンドリアのカルシウム依存性カリウムチャネルの関係について検討した。

日本雄性白色ウサギをペントバルビタールで麻酔をかけた後に開胸し、心臓の左前下行枝を同定した。左前下行枝に糸をかけ、ヘパリン化した後に30分の虚血と続く3時間の再灌流を設けた。再灌流の前後において、イソフルランやカルシウム依存性カリウムチャネルの阻害薬であるイベリオトキン、あるいは開口薬であるNS1619を投与した。実験の最後に再び左前下行枝を結紮し、メチレンブルーを投与し、心臓を摘出した。メチレンブルーで染色された非虚血部位と、虚血リスク部位(Area at Risk: AAR)を同定した。虚血リスク部位をさらに2,3,5-triphenyltetrazolium chloride 溶液で処理し、心筋梗塞部位を同定した。それぞれの部位の重量を測定し、虚血リスク部位における心筋梗塞サイズの割合を評価した。得られた結果は以下の通りである。

様式(8)

- 1) イソフルランを再灌流の前後5分間投与すると、投与していないコントロール群に比べて有意に心筋梗塞のサイズが減少した(イソフルラン群 $23.0 \pm 9.8\%$ of the AAR vs. コントロール群 $44.0 \pm 9.1\%$, $P < 0.05$)。
- 2) カルシウム依存性カリウムチャネル阻害薬であるイベリオトキシンの併用によって、イソフルランのポストコンディショニング効果は棄却された($43.0 \pm 11.6\%$)。
- 3) イベリオトキシ単独投与では心筋梗塞サイズに変化を認めなかった($45.0 \pm 9.5\%$)。
- 4) カルシウム依存性カリウムチャネル開口薬であるNS1619を、再灌流8分前に投与すると、イソフルランと同様に心筋梗塞サイズの減少を認めた($21.0 \pm 10.3\%$)。
- 5) NS1619とイソフルランの併用では、心筋梗塞サイズの減少を認めたが($19.0 \pm 8.8\%$)、これらの相加相乗効果は認めなかった。

以上の研究結果から、カルシウム依存性カリウムチャネルの開口は、ポストコンディショニング効果の発現に関与し、イソフルランで誘発されるポストコンディショニング効果の作用機序の一部であることが示された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第1281号	氏名	木下 倫子
審査委員	主査 赤池雅史 副査 北川哲也 副査 佐田政隆		

題目 Isoflurane-induced postconditioning via mitochondrial calcium-activated potassium channels
 (イソフルラン誘発性のポストコンディショニング効果はミトコンドリアのカルシウム依存性カリウムチャンネルを介している)

著者 Michiko Kinoshita, Yasuo M. Tsutsumi, Kohei Fukuta, Asuka Kasai, and Katsuya Tanaka

平成28年2月発行

The Journal of Medical Investigation 第63巻第1,2号80ページから84ページに発表済

(主任教授 田中克哉)

要旨 イソフルラン等の揮発性麻酔薬には心筋の虚血再灌流傷害に対して保護作用があることが知られている。この保護効果は、揮発性麻酔薬が心筋虚血再灌流の直後に投与された場合にはポストコンディショニングと呼ばれる。近年、ミトコンドリアのカルシウム依存性カリウムチャンネルが、心筋虚血再灌流傷害に対する心筋保護効果の作用機序において重要な役割を持つことが報告されている。

申請者らは、イソフルラン誘発性のポストコンディショニング効果と、ミトコンドリアのカルシウム依存性カリウムチャンネルの関係について検討した。日本雄性白色ウサギをペントバルビタールで麻酔導入した後に左開胸し、心臓の左前下行枝に糸をかけ心筋虚血再灌流モデルを作成した。虚血再灌流傷害は、30分間の心筋虚血と3時間の再灌流とした。再灌流の前後において、イソフルランやカルシウム依存性カリウムチャンネルの阻害薬であるイ

ベリオトキシシン、あるいは開口薬である NS1619 を投与した。実験の最後に再び左前下行枝を結紮して心臓を摘出し、triphenyltetrazolium 染色で心筋梗塞サイズを測定した。心筋梗塞サイズは虚血リスク部位の重量に対する心筋壊死部位の重量の割合で評価した。

得られた結果は以下の通りである。

- 1) イソフルランを再灌流の前後5分間投与すると、投与していないコントロール群に比べて心筋梗塞のサイズが有意に縮小した(イソフルラン群 $23.0 \pm 9.8\%$ 、コントロール群 $44.0 \pm 9.1\%$, $P < 0.05$)。
- 2) カルシウム依存性カリウムチャンネル阻害薬であるイベリオトキシシンを前投与しておく、イソフルランによる心筋梗塞縮小効果は消失した($43.0 \pm 11.6\%$)。
- 3) イベリオトキシシン単独投与では心筋梗塞サイズに変化を認めなかった($45.0 \pm 9.5\%$)。
- 4) カルシウム依存性カリウムチャンネル開口薬である NS1619 を、再灌流8分前に投与すると、イソフルランと同様に心筋梗塞サイズの縮小を認めた($21.0 \pm 10.3\%$)。
- 5) NS1619 とイソフルランの併用では、心筋梗塞サイズの縮小を認めたが($19.0 \pm 8.8\%$)、これらの相加相乗効果は認めなかった。

以上の結果から、カルシウム依存性カリウムチャンネルの開口は、ポストコンディショニング効果の発現に関与し、イソフルランで誘発されるポストコンディショニング効果の作用機序の一部であることが示唆された。本研究は、心筋虚血再灌流傷害に対するイソフルランの心筋保護効果の機序の解明に大きく寄与するものと考えられ、その意義は大きく、学位授与に値すると判定した。