



Title	Pharmacological preconditioning of JTE-607, a novel cytokine inhibitor, attenuates ischemia/reperfusion injury in the myocardium
Author(s)	流郷, 昌裕
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/45356">https://hdl.handle.net/11094/45356</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	流郷昌裕
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 18521 号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学位論文名	Pharmacological preconditioning of JTE-607, a novel cytokine inhibitor, attenuates ischemia/reperfusion injury in the myocardium (新しいサイトカイン阻害剤である JTE-607 による心筋虚血再灌流障害の抑制について)
論文審査委員	(主査) 教授 松田 暉  (副査) 教授 堀 正二 教授 白倉 良太

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

近年、心筋保護法の進歩に伴い開心術の手術成績が向上しているが、心機能低下例や梗塞心に対しては未だ十分とは言いがたく、今後さらなる改良を必要とする。最近、われわれは、開心術時の心筋虚血再灌流により誘導された炎症性サイトカインが術後心機能不全の一因であることを報告してきた。さらに、これらの炎症性サイトカイン抑制を目的とした研究が多くなされてきたが、炎症性サイトカインを広範に抑制する方法はこれまでなく、有効な治療法に結びついていないのが現状である。JTE-607 は、炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-1 $\beta$ 、) の産生を強力に抑制する薬剤として開発され、敗血症や ARDS モデルにおいてサイトカイン産生の抑制により生存率の向上が報告され敗血症症例の Phase I 臨床試験が開始されている。そこで、本研究においては、ラット心筋虚血再灌流障害モデルにおいて、JTE-607 投与により、心筋のサイトカイン産生を抑制することによって、再灌流障害が軽減するか否かを検討した。

#### 【方法】

SD ラット (300 g、♂) を麻酔後、ただちに開胸し心摘出を行い、Langendorff 装置を用いた灌流を開始した。灌流液は Erebs-Henseleit bicarbonate buffr を用いた。37°C、20 分の灌流ののち、灌流を止め、37°C、30 分間の虚血状態としたのち、灌流を再開し、60 分間の再灌流を行った。SD ラットを 2 群に分け、J 群 (n=8) については心摘出 10 分前に生食 0.5 ml に JTE-607 (0.1 mg/kg) を溶解したものを腹腔内投与し、C 群 (n=8) については生食 0.5 ml のみを腹腔内投与した。心機能測定のため、左室内にバルーンを留置し、虚血前および再灌流中の左室内圧の測定 (LVDP、max dp/dt) を行った。また、再灌流中の灌流液を採取し、灌流液の CPK 遊出量を測定した。さらに、再灌流後の心筋組織内サイトカイン量 (TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8) を ELISA 法にて測定した。

#### 【成績】

##### 1) 再灌流後の心機能回復率

LVDP および max dp/dt の、虚血前に対する再灌流後の割合を心機能回復率として算出すると、再灌流 60 分後の LVDP の回復率は、J 群が C 群に比較して有意に高値を示した (J 群: 79 $\pm$ 5% vs C 群: 39 $\pm$ 6%、P<0.05)。

max dp/dt の回復率についても同様であった。(J 群 :  $80 \pm 4\%$  vs C 群 :  $54 \pm 7\%$ 、 $P < 0.05$ )

2) 再灌流中の灌流液の CPK 遊出量

再灌流中の灌流液の CPE 遊出量については、J 群が C 群に比較して有意に減少した。(J 群 :  $2.9 \pm 2.0$  IU/ml vs C 群 :  $144 \times 10^2 \pm 61$  IU/ml、 $P < 0.05$ )。

3) 再灌流後の心筋組織内サイトカイン量

再灌流後の心筋組織内サイトカイン量 ( $\text{TNF}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 $\text{IL-6}$ 、 $\text{IL-8}$ 、単位 : pg/mg tissue) は、順に、 $\text{TNF}\alpha$  (J 群 :  $2.4 \pm 0.3 \times 10^2$  vs C 群 :  $5.5 \pm 0.8 \times 10^2$ )、 $\text{IL-1}\beta$  (J 群 :  $2.6 \pm 0.2 \times 10^2$  vs C 群 :  $3.7 \pm 0.7 \times 10^2$ )、 $\text{IL-6}$  (J 群 :  $60 \pm 7$  vs C 群 :  $3.0 \pm 0.8 \times 10^2$ )、 $\text{IL-8}$  (J 群 :  $68 \pm 19$  vs C 群 :  $2.4 \pm 0.4 \times 10^2$ )、であり、 $\text{TNF}\alpha$ 、 $\text{IL-6}$ 、 $\text{IL-8}$  において、J 群が C 群よりもサイトカイン量が有意に少なかった。

【総括】

ラット心筋虚血再灌流障害モデルにおいて、虚血前に JTE-607 を投与した。

- 1) 再灌流後 60 分での心機能回復率が有意に向上した。
- 2) 再灌流中の灌流液の CPK 遊出量が有意に減少した。
- 3) 再灌流後の心筋組織内サイトカイン量 ( $\text{TNF}\alpha$ 、 $\text{IL-6}$ 、 $\text{IL-8}$ ) が有意に減少した。
- 4) 以上のことより、強力なサイトカイン阻害剤である JTE-607 の preconditioning によって、心筋組織内のサイトカイン産生を抑制し、虚血再灌流障害を抑制するものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

近年、心筋保護法の進歩に伴い開心術の手術成績が向上しているが、未だ十分とは言いがたく、今後さらなる改良を必要とするのが現状である。一方、虚血再灌流障害の原因として重要視されている中で、炎症性サイトカインが心筋障害を増悪させるという考えがある。

そこで本論文では、新しいサイトカイン阻害剤である JTE-607 は、心筋虚血再灌流時に心筋組織内に産生される炎症性サイトカインを抑制することで、虚血再灌流障害を軽減するという仮説のもとで、以下の実験を行った。

ラット心筋虚血再灌流モデル (虚血 30 分、再灌流 60 分) において、虚血前に JTE-607 を投与した群と、対象群との間で再灌流後の心機能および心筋障害および心筋組織内サイトカイン量を比較したところ、JTE-607 を投与した群で有意な心機能改善、心筋障害の軽減および心筋組織内サイトカイン量の減少がみられた。

不全心・梗塞心に対する心筋保護法として、心筋組織内サイトカインの抑制という新しいストラテジーを示したという点で意義深く、学位に値するものとする。