



Title	Myocardial protective effect of FR167653 : a novel cytokine inhibitor in ischemic-reperfused rat heart
Author(s)	Alexey, Aleshin
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45503
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	アレクセイ アレシ ALEXEY ALESHIN
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 19352 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 17 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科未来医療開発専攻
学 位 論 文 名	Myocardial protective effect of FR167653 ; a novel cytokine inhibitor in ischemic-reperfused rat heart (新しいサイトカイン阻害剤である FR167653 によるラット虚血再灌流心 における心筋保護効果)
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〕

In this study, a newly synthesized cytokine inhibitor FR167653 was investigated using a rat heart ischemia-reperfusion model to prove its myocardial protective effect and its role in the inhibition of cytokine production in ischemic myocardium.

〔方法〕

Studies were performed with isolated, Langendorff-perfused Lewis rat hearts (n=80) which were either treated with FR167653 or untreated, as the control group, and subjected to ischemia-reperfusion.

〔成績〕

Reperfusion followed by 30 minutes of 37°C ischemia induced marked myocardial cytokine expression and activated p38 MAPK. FR167653 administered before ischemia and during reperfusion significantly reduced ischemia-activated myocardial TNF α mRNA expression (190 ± 97 vs. 4805 ± 3017 , $p=0.024$) as well as TNF α production (0 ng/ml vs. 9.6 ± 2.5 ng/ml, $p0.05$) and also inhibited p38 MAPK activation. Its administration improved recovery of cardiac contractile function reperfusion : LVDP (130 ± 18 vs. 82 ± 21 mmHg ($p=0.002$)), max/min dP/dt ($2812 \pm 328/-2283 \pm 216$ vs. $1520 \pm 424/-1325 \pm 237$ mmHg/sec $p=0.003$). CPK leakage was significantly reduced in FR167653 treated hearts versus untreated hearts (54 ± 6 vs. 0.5 ± 0.1 , $p<0.05$) and reduction of coronary flow was improved ($110 \pm 13\%$ vs. $77 \pm 11\%$) one hour after beginning of reperfusion ($p<0.05$). Moreover, FR administration attenuated the number of TUNEL positive cardiomyocytes ($3 \pm 1\%$ vs. $9 \pm 2\%$).

〔総括〕

These data demonstrated positive inotropic and antiapoptotic effects of a newly synthesized compound (FR167653) of cytokine inhibitors and its inhibitory effect on myocardial TNF α production and p38 MAPK

activation in ischemic-reperfused rat heart. This suggested that cytokine inhibition is significant as a method for myocardial protection against ischemia-reperfusion injury.

論文審査の結果の要旨

心筋における虚血再灌流障害克服の有用性は、心停止をともなう心臓外科手術における心機能の維持のみならず、脳死心移植における心保存時間の延長など多岐にわたる。本論文は心筋虚血再灌流障害における、p38 MAPK カスケードに注目し、新しい p38 MAPK 選択的阻害剤である FR167653 の効果をラットランゲンドルフ灌流心により検討した。その結果、サイトカイン $\text{TNF}\alpha$ 誘導の遺伝子レベルでの抑制とアポトーシスの抑制効果がもたらされ、再灌流後心機能が有意に改善することを明らかにしている。これらの結果は、本薬剤が新しい心筋保護作用を有する薬剤として有用である可能性を示唆するもので、今後心臓外科領域を中心に広く恩恵をもたらす端緒となる研究成果であるといえる。よって本論文は学位の授与に値するものと考ええる。