



Title	Aldosterone Nongenomically Worsens Ischemia Via Protein Kinase C-Dependent Pathways in Hypoperfused Canine Hearts
Author(s)	藤田, 雅史
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46140
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	藤 田 雅 史
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 20063 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 18 年 3 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科情報伝達医学専攻
学 位 論 文 名	Aldosterone Nongenomically Worsens Ischemia Via Protein Kinase C-Dependent Pathways in Hypoperfused Canine Hearts (アルドステロンは、非ゲノム作用を介して、心筋虚血を増悪する。)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 堀 正二 (副査) 教 授 岡本 光弘 教 授 荻原 俊男

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目的 〕

近年、アルドステロンの受容体拮抗薬が、心機能低下を伴う心筋梗塞患者の予後を改善することが報告された。アルドステロンの作用には、その効果の発現に比較的時間を要するゲノム作用に加え、非ゲノム作用といわれる極めて短時間で起こる作用が存在することが知られている。本研究では、虚血心に対するアルドステロンの非ゲノム作用を検討することを目的とした。

〔 方法ならびに成績 〕

麻酔開胸犬において、冠動脈前下行枝 (LAD) を頸動脈からの体外バイパスチューブにて選択的に灌流させ、チューブに装着した電磁流量計により LAD への冠血流量 (Coronary Blood Flow; CBF) を観察しながら、冠灌流圧 (Coronary Perfusion Pressure; CPP)、局所心機能 (Fractional Shortening; FS)、乳酸摂取率 (Lactate Extraction Rate; LER) を測定した。CBF がベースラインの 3 分の 1 になるようにチューブを狭窄させて得られた CPP を維持した状態で、アルドステロンを LAD に選択的に投与した。メカニズムを検討するため、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬スピロノラクトンまたは PKC 阻害薬 GF109203X の冠動脈内同時投与下でのアルドステロンの非ゲノム作用も検討した。さらにアルブミンに結合したアルドステロンの投与も行い、膜受容体を介するか否かも検討した。

CBF をベースラインの 3 分の 1 に低下させると FS ($23.7 \pm 1.5\%$ to $8.4 \pm 0.7\%$) および LER ($41.4 \pm 3.0\%$ to $-31.7 \pm 2.9\%$) が減少し、心筋虚血が生じた。この虚血状態でアルドステロン (0.1 nmol/L) を LAD へ選択的に投与すると、冠血流量は投与開始 30 分後有意に減少した (37.4 ± 3.8 to $19.3 \pm 5.2 \text{ mL/100 g/min}$, $p < 0.05$)。同時に、FS の悪化 (8.4 ± 0.7 to $5.4 \pm 0.4\%$, $p < 0.05$)、心筋乳酸摂取率の低下 (-31.7 ± 2.9 to $-41.4 \pm 3.7\%$, $p < 0.05$) が認められた。アルドステロンによる心筋虚血増悪効果は、スピロノラクトン ($10 \mu \text{ g/kg/min}$) の同時投与では抑制されず、GF109203X (300 ng/kg/min) の同時投与で完全に抑制された。さらに、アルブミンに結合したアルドステロン投与でも、速やかな冠血流量の低下が確認された ($22.5 \pm 0.9 \text{ mL/100 g/min}$)。

〔 総括 〕

アルドステロンは、非ゲノム的に、虚血心において、PKCの活性化を介し、冠血流量を減少させ、虚血を増悪させることが示された。この作用は、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬にて阻害されず、アルブミンに結合したアルドステロンにても同様に認められたため、ミネラルコルチコイド受容体以外の細胞膜上にある受容体を介する可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

近年、アルドステロンの受容体拮抗薬が、心機能低下を伴う心筋梗塞患者の予後を改善することが報告された。アルドステロンの作用には、その効果の発現に比較的時間を要するゲノム作用に加え、非ゲノム作用といわれる極めて短時間で起こる作用が存在することが知られている。この論文は、虚血下におけるアルドステロンの非ゲノム作用を大型動物であるイヌモデルにおいて検討し、アルドステロンが虚血を非ゲノム的にさらに増悪させたということを報告したものである。さらに、アルブミンを結合させたアルドステロンを用いて、非ゲノム作用を発揮する膜受容体の可能性を示している。このアルドステロンの非ゲノム作用は、心不全などの高アルドステロン濃度を呈する疾患における心筋虚血の病態解明の鍵となる作用であり、臨床的意義が大きく、学位論文に値するものと考えられる。