

Title	Long-Term Stimulation of Adenosine A2b Receptors Begun After Myocardial Infarction Prevents Cardiac Remodeling in Rats
Author(s)	分野, 正敢
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47422
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	わけのまさかつ 野正 敢
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 21015 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学位論文名	Long-Term Stimulation of Adenosine A2b Receptors Begun After Myocardial Infarction Prevents Cardiac Remodeling in Rats (アデノシン A2b 受容体刺激による梗塞後リモデリング抑制効果の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 望月 直樹 (副査) 教授 堀 正二 教授 澤 芳樹

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

アデノシンは、その受容体を介して様々な生理作用を有することが知られている。虚血再灌流時の心臓保護効果を発揮することや虚血プレコンディショニングにおいてメディエーターとして重要な役割を担うなどの、その急性効果についての報告はされているが、慢性心不全などにおける長期的な効果の検討は、未だ明らかでない。アデノシンには、心筋線維芽細胞の増殖抑制作用や心筋細胞の肥大抑制作用も認められており、この両作用は慢性期心臓リモデリングにおいて重要な役割を担っている。そこで、本研究では、ラット心筋梗塞モデルを用いて、梗塞後に長期間アデノシン受容体を刺激することで、梗塞後リモデリングを改善するか否かを検討した。

〔方法ならびに成績〕

冠動脈左前下行枝結紮により心筋梗塞を作成し、梗塞後 1 週間後にラットを無作為に以下の 8 群に分けた。1. コントロール群、2. ジピリダモール群 (アデノシン再取り込み阻害薬、DIP、50 mg/kg)、3. クロロアデノシン群 (非選択的アデノシン受容体刺激薬、CADO、2 mg/kg)、4. CADO+スルフォフェニルテオフィリン群 (非選択的アデノシン受容体拮抗薬、8-SPT、10 mg/kg)、5-8. CADO+選択的アデノシン受容体拮抗薬 (A1、A2a、A2b、A3)。3 週間投薬後における、各群の血圧、脈拍、体重および心筋梗塞サイズは有意な差を認めなかった。

梗塞後 4 週間における、DIP または CADO 群の左室内圧上昇速度 (LVdP/dt_{max}) と左室拡張末期圧 (LVEDP) は DIP 群 (LVdP/dt_{max}; 7225±341 mmHg/s、LVEDP; 12.2±1.7 mmHg)、CADO 群 (6902±455 mmHg/s、10.8±1.8 mmHg) で、コントロール群 (4823±466 mmHg/s、22.3±2.6 mmHg) と比較して有意な改善を認めた。これらの改善効果は非選択的アデノシン受容体拮抗薬である 8-SPT 群 (5302±350 mmHg/s、18.2±2.1 mmHg) や、選択的アデノシン A2b 受容体拮抗薬である MRS1754 群 (5512±394 mmHg/s、17.8±3.5 mmHg) にて抑制されたが、その他の受容体拮抗薬では抑制されなかった。梗塞後 4 週後の心エコー検査では、各群の左室拡張末期径は有意差を認めなかったが、DIP または CADO 群で、非梗塞部領域の壁運動改善効果を認め、その改善効果は、8-SPT または MRS1754 投与にて抑制された。

DIP または CADO 群はコントロール群と比較して、非梗塞部領域における、心筋細胞肥大の抑制と線維化面積の縮小を認めた。選択的アデノシン A1 受容体拮抗薬である DPCPX 投与にて、CADO 投与の肥大抑制効果は抑制されたが、CADO 投与による心機能改善効果は抑制されなかった。一方、CADO 投与による線維化面積の縮小効果は MRS1754 にて抑制され、心機能改善効果についても、MRS1754 にて抑制された。

梗塞後 4 週後の非梗塞部領域における、TGF- β 1、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)-2、コラーゲン I 型など、心臓リモデリングに関連する分子の mRNA 発現レベルが DIP および CADO 群で減少していた。これらは、8-SPT または MRS1754 投与にて抑制された。

〔総括〕ラット心筋梗塞モデルにおいて、心筋梗塞後の長期的なアデノシン A2b 受容体刺激は、非梗塞部領域での線維化を減少させることにより、左室壁運動障害や循環動態を改善した。一方、非梗塞部領域の心筋肥大は、アデノシン A1 受容体刺激にて抑制されたが、これによる梗塞後の心機能改善効果は認めなかった。心筋梗塞後の心臓リモデリングに関連する分子の mRNA 発現レベルが、長期的なアデノシン A2b 受容体刺激により抑制された。アデノシン A2b 受容体刺激薬、もしくは、アデノシン濃度を上昇させる薬剤が、梗塞後リモデリング抑制の新たな治療法となる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本論文は心筋梗塞後心不全モデルラットを用いて、アデノシン A2b 受容体の長期刺激が梗塞後リモデリングを抑制するかを検討したものである。これまで、アデノシンの心血管保護効果は主に急性期の効果を検討されたものがほとんどで、特にアデノシン A2b 受容体刺激の慢性効果については不明であった。アデノシン A2b 受容体刺激により非梗塞部領域の線維化が抑制され、左室機能不全が改善される結果であった。非梗塞部領域における TGF β 1 の mRNA 発現レベルが A2b 受容体刺激により抑制され、I 型コラーゲンの mRNA 発現レベルも抑制されていた結果から、A2b 受容体刺激による局所的な TGF β 1 発現抑制のメカニズムが示唆された。アデノシン A2b 受容体の長期刺激による梗塞後リモデリング抑制効果については、これまでに知られていなかった知見である。本論文の内容は学位授与に値すると考えられる。