

Title	抗酸化剤edaravoneの圧負荷心肥大形成に対する効果について
Author(s)	辻本, 育子
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/47610
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏 名 辻 本 育 子

博士の専攻分野の名称 博士(歯学)

学位記番号 第 21045 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

歯学研究科統合機能口腔科学専攻

学位論文名 抗酸化剤 edaravone の圧負荷心肥大形成に対する効果について

論文審査委員 (主査)

教授 古郷 幹彦

(副査)

教授 上崎 善規 助教授 小川 裕三 講師 墨 哲郎

論文内容の要旨

緒言：近年、様々な循環器疾患で認められる心肥大が、独立して虚血性心疾患や不整脈の危険因子であることが明らかにされ、心肥大形成の機序を理解し、治療・予防することが非常に重要視されている。

心肥大とは負荷に対する適応現象であり、高血圧などの圧負荷が心臓に加わることで心筋は肥大形成し心収縮力を増強させ、心機能を正常に保持しようと代償する。しかし、過剰な負荷が持続して加わると、心筋収縮力が低下して心機能が維持できず、心不全が発症する。その心肥大のメカニズムに以前より活性酸素種 (Reactive oxygen Species : ROS) がストレス応答性の細胞内伝達物質として関与していると示唆されていた。しかし、そのメカニズムの詳細は定かではない。そこで本研究では圧負荷により生じた心肥大における ROS の関与および分子メカニズムに関して検討した。

材料と方法：C57B6J マウスに対し、横行大動脈弓部を縮窄することで左室に圧負荷がかかる大動脈狭窄モデル TAC (Transverse aortic constriction) を施行した。TAC 施行群の中で、TAC 施行 3 日前より生理食塩水を投与した対照群および同時期より抗酸化剤 edaravone を投与した群の 2 群にわけた。また TAC 未施行群においても同様に 2 群にわけ、生理食塩水および edaravone の投与は一日 2 回とした。TAC 施行より 1 週間後に各々の群で左室を摘出し、心肥大の評価を行った。

また、HE 染色切片において心筋細胞断面積の評価を、アザンマロリー染色で心筋における線維化を評価した。心肥大の分子マーカーである ANP (atrial natriuretic peptide) の発現を RNA dot blot analysis で評価した。左室における ROS を評価するために酸化ストレスマーカーである malondialdehyde (MDA) を測定した。ASK1 (Apoptosis signal-regulating kinase 1) は ROS 感受性 mitogen-activated protein kinase kinase kinase であり、その活性を in vitro kinase assay 法にて測定した。ASK1 の下流にある c-Jun N-terminal protein (JNK) および p38 MAP kinase の活性化を Western blot analysis にて評価した。

結果：TAC 後 1 週間、生理食塩水を投与した群で heart weight/body weight (HW/BW)、Left Ventricular weight/body weight (LV/BW) が TAC 未施行 (生理食塩水投与) 群に比べ有意に増加した。しかし TAC 施行群の中で、edaravone 投与群ではその HW/BW、LV/BW の増加が抑制されていた。また、TAC (生理食塩水投与) 施行群は TAC 未施行群と比較して、TAC 1 週間後のマウスの心筋細胞面積、心筋の線維化がともに増加していた。しかし、その TAC による心筋細胞面積および心筋の線維化の増加は edaravone 投与により減少した。ANP の発現レベルは、TAC 1 週後に

顕著に上昇し、edaravone 投与によりその上昇を抑制した。

TAC 1 週後では心肥大を示したサンプルにおいて MDA の濃度は上昇していた。それに対し、TAC 施行 edaravone 投与群では MDA 濃度の上昇が抑えられた。また TAC 施行群では ASK1 の活性が TAC 未施行群に比べて 4.3 倍上昇しており、edaravone 投与によりその活性が抑制された。JNK、p38 は、TAC によってそれぞれ 2.2 倍、1.8 倍のリン酸化が認められ、edaravone 投与によりそのリン酸化が抑制された。

次に TAC 術後心肥大の認められる時期からの edaravone 投与では心肥大抑制に効果があるのか検討した。TAC 開始して 2 日後には心肥大を有意に認めた為、TAC 2 日目より edaravone を投与し始めた。そのほか条件は術前投与と同様である。結果、TAC 1 週後には edaravone 投与により生食投与群に比べ、LV/BW が減少した。

考察と結果：edaravone は前投与により圧負荷で生じる左室肥大、線維化を減少させた。また edaravone は TAC によって左室肥大誘導のメカニズムに関与する ROS の増加を抑制し、ASK1 とその下流の MAPK、JNK p38 の活性を抑制した。肥大出現後の投与でも edaravone は心肥大抑制効果があることに変わりはない。

抗酸化剤である edaravone は ROS とそれに続く ASK1 活性の抑制を通して圧負荷によって生じる左室肥大を有意に抑制した。また、圧負荷による心肥大のメカニズムの一つとして ROS から ASK1、JNK と p38 へと流れるシグナルが関与していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究では酸化ストレスに対する抗酸化剤の影響を検討するため、大動脈圧負荷により生じる心肥大に対するエダラボンの効果について、マウスの胸部横行大動脈縮窄モデルを用いて検討した。その結果、圧負荷によりマウスの心肥大（左室肥大）および心臓の線維化がエダラボンの前投与により抑制された。また、心肥大が認められる時期からのエダラボンの後投与においても圧負荷による心肥大が抑制された。

以上のことから、エダラボンが酸化ストレスに対する有効な治療および予防薬として臨床上使用できる可能性を示唆したものであり、博士（歯学）の学位授与に値するものと認める。