



Title	Activated Protein C Has a Protective Effect against Myocardial I/R Injury by Improvement of Endothelial Function and Activation of AKT1
Author(s)	前畠, 慶人
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/50501
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論文内容の要旨 Synopsis of Thesis

〔論文題名 : Thesis Title〕

Activated Protein C Has a Protective Effect against Myocardial I/R Injury by Improvement of Endothelial Function and Activation of AKT1

(APCは内皮機能改善とAKT1活性化により虚血性心筋障害に対して保護効果を有する)

学位申請者 : 前 畠 慶 人
Name

〔目的(Purpose)〕

活性化protein C(activated protein C:APC)が虚血再灌流心筋障害に対して保護効果を有するかどうか,作用機序とともに検討すること.

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

ラット心臓を用いた局所虚血再灌流心筋障害モデル(左冠動脈結紮モデル)と全心臓虚血再灌流障害モデル(Langendorff装置使用モデル)を用いてAPC投与群(n=10)と対照群(n=10)をそれぞれ作成した. APCは虚血再灌流障害導入前30分に投与した. 虚血再灌流障害導入後の心機能(心臓超音波検査によるejection fraction(EF), Langendorff装置による指標など), 内皮機能として冠動脈血流(CF)を経時的に測定し, Western blottingによるAKT1シグナルの変化を定量した.

結果: APC投与により両モデルにおいて心機能の保持を有意に認めた: 2週間後の%EFがAPC群では $70.8 \pm 4.5\%$, 対照群では $56.5 \pm 0.7\%$, $p < 0.01$. Langendorffによる左室発生圧がAPC群: 88.8 ± 45.3 , 対照群: 28.1 ± 15.4 , $p < 0.01$. またAPC投与により有意にCFは保持され(APC群: $88.5 \pm 15.5\%$, 対照群: $65.0 \pm 13.4\%$, $p < 0.01$), 更に内皮機能を増強するacetylcholine投与によりAPC群のCF保持機能が強調された. APC群ではAKT1シグナルの活性化を有意に認めた($p < 0.05$).

〔総括(Conclusion)〕

APCは内皮機能の改善とAKT1の活性化により虚血再灌流心筋障害に対して保護効果を有する.

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 前島 慶人

論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	澤 芳樹
	副 査 大阪大学教授	中谷 敏
	副 査 大阪大学教授	高島 成二

論文審査の結果の要旨

当論文は、虚血性心疾患の治療方法として確立したカテーテルや外科的血行再建術後に起こりうる虚血再灌流心筋障害に対する心筋保護手段についての研究である。活性化プロテインCが心筋保護薬として有効であることをin vivoで証明した有意義な論文である。

活性化プロテインCは全身の炎症性病態に対し臨床分野で用いられているが、今回心臓における虚血再灌流障害という重要な病態に対して用量依存性に効果があることが確認された。またin vitroで報告されてきた作用機序を、ラットにおける冠動脈結紮・解除による、より臨床に近似した心筋梗塞モデルと、血液成分を排除することにより関連因子を絞ったランゲンドルフ灌流装置モデルの両者から解明を図っている。その結果として抗心不全カスケードのシグナルの一つであるAKTの活性化を捕らえ、また心機能を維持するうえで重要な冠動脈血流保持現象を血管内皮機能の改善として得ている。これらの明確な作用機序の解明は活性化プロテインCの虚血再灌流心筋障害への臨床応用への十分な足がかりとなり、また同分野における治療法の発展の一助となることが期待されることから当研究論文は学位に値すると思う。