The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway and endogenous nitric oxide are needed for the antiarrhythmic effect of centrally administered rilmenidine
Author(s)	山中, 寛男
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58216
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

【95】

氏　　名	山　中　寛　男（やま　なか　ひろ　お）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２４４１７　号
学位授与年月日	平成23年3月25日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学　位　論　文　名	Activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway and endogenous nitric oxide are needed for the antiarrhythmic effect of centrally administered rilmenidine （中枢神経に投与されたリルメニジンの抗不整脈作用にはPTX感受性G蛋白、PI3-K/AktシグナルPI伝達およびeNOSが関与している）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　真下　　節 （副査） 教　授　澤　　芳樹　　教　授　小室　一成

論　文　内　容　の　要　旨

［目的］

中枢神経系のイミダゾリン受容体の刺激はハロセン麻酔中のアドレナリン誘発性不整脈を抑制し、この作用には迷走神経活性化が関与しているが、詳細は明らかになっていない。preconditioning および細胞のアポトーシスの制御にも関与している PI3-K/Akt を介したシグナル伝達経路がそのメカニズムに関与していると考えられている。Preconditioning は本来虚血に伴う梗塞巣の減少のみならず再灌流時の不整脈の抑制にも効果があることが知られている。そこで我々はイミダゾリン受容体の刺激による不整脈抑制のメカニズムに PTX 感受性 G 蛋白、PI3-K/Akt シグナル伝達および eNOS が関与しているという仮説をたて、その検証を行った。

［方法ならびに成績］

オスの SD ラットをハロセン・酸素にて麻酔導入し、気管切開した後に酸素・ハロセンで麻酔維持し機械換気を行った。心電図・血圧をモニターした。アドレナリンを少量より徐々に増量しながら静脈内投与し、15 秒以内に 3 回以上の心室性期外収縮が発生する投与量をもって不整脈閾値とした。さらに不整脈の発生時の血漿アドレナリン濃度を測定し、不整脈閾値としてアドレナリン投与量（AD）と不整脈発生時の血漿アドレナリン濃度(PC)を用いた。リルメニジン 0.1 μg/kg を第４脳室内に投与した群（不整脈閾値；6.4 ± 1.2 μg/kg；mean ± SD)はコントロールである生食 10 μl 投与群（2.25 ± 0.71 μg/kg）に比べて有意に不整脈閾値を増加させた。さらにリルメニジンによる抗不整脈作用は PTX(10 μg/kg, iv)、wortmannin(15 μg/kg, iv)、L-NAME(10 mg/kg, iv)によってそれぞれ 3.02 ± 0.67 μg/kg、1.82 ± 0.29 μg/kg、2.14 ± 0.34 μg/kg と有意に抑制された。各群において血圧・心拍数に有意差は見られなかった。次に各群において心室細胞のサンプリングを行い、western blot を行った。phospho-akt および phospho-GSK3β の発現量はコントロール群と比較してリルメニジン投与群で有意に高く（それぞれ 28 ± 13% と 32 ± 13%）、wortmannin によって有意に抑制された。

［総括］

今回の結果から中枢神経内に投与されたリルメニジンの抗不整脈作用のメカニズムとして PTX 感受性 G 蛋白、PI3-K の活性化による Akt のリン酸化およびその下流に存在する GSK3β のリン酸化、eNOS が関与することが示された。これらの細胞内因子はいわゆる preconditioning に関与する因子と共通するものが多く、中枢神経のイミダゾリン受容体刺激が preconditioning と同様のメカニズムで惹起されていることを示唆するものであった。

論文審査の結果の要旨

中枢神経系のイミダゾリン受容体の刺激はハロセン麻酔中のアドレナリン誘発性不整脈を抑制するが、詳細は明らかになっていない。我々はイミダゾリン受容体の刺激による不整脈抑制のメカニズムにPTX感受性G蛋白、PI3-K/AktシグナルPI伝達およびeNOSが関与しているという仮説をたて、その検証を行った。リルメニジンを第４脳室内に投与した群はコントロールである生食投与群に比べて有意に不整脈閾値を増加させた。さらにリルメニジンによる抗不整脈作用はPTX、wortmannin、L-NAMEによって有意に抑制された。今回の結果から中枢神経内に投与されたリルメニジンの抗不整脈作用のメカニズムとしてPTX感受性G蛋白、PI3-Kの活性化によるAktのリン酸化およびeNOSが関与することが示され、抗不整脈作用がpreconditioningと同様のメカニズムで惹起されていることを明らかにした。本研究の成果は、周術期における不整脈発生のメカニズムを説明し得る可能性を示した点で学位の授与に値すると考えられる。