



Title	Altered phosphatidylinositol 3-kinase and calcium signaling in cardiac dysfunction after brain death in rats
Author(s)	佐藤, 正典
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59571
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

氏名 Name	佐藤 正典
論文題名 Title	Altered phosphatidylinositol 3-kinase and calcium signaling in cardiac dysfunction after brain death in rats (ラットの脳死後心機能不全におけるphosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)・カルシウム伝達機構の関与)
論文内容の要旨	
〔目的 (Purpose)〕	
<p>Phosphatidylinositol 3-kinase is involved in myocardial function, including contractility. To date, myocardial regulation by Phosphatidylinositol 3-kinase after brain death has not been investigated. The present study using brain death model was designed to examine the role of Phosphatidylinositol 3-kinase in myocardial function after brain death.</p>	
〔方法ならびに成績 (Methods/Results)〕	
<p>After anesthesia with sevoflurane, a Fogarty catheter was placed intracranially for induction of brain death. A conductance catheter was inserted into the left ventricle for measurement of myocardial function. Rats were assigned to the following groups: one undergoing sham operation (with catheter placement but no brain death introduction), one receiving saline before brain death, and one receiving wortmannin, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase, before brain death. Various measurements, including mean blood pressure, heart rate, dP/dt max and ejection fraction, were obtained every 30 minutes for 6 hours after brain death. The phosphorylation status of Akt and phospholamban was determined 360 min after brain death.</p> <p>After induction of brain death, rats showed significant decreases in blood pressure, dP/dt max and ejection fraction. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase using wortmannin significantly improved these parameters, resulting in increased survival. Western blot analysis demonstrated that brain death increased Akt phosphorylation and decreased phospholamban phosphorylation; these effects were abolished by wortmannin.</p>	
〔総括 (Conclusion)〕	
<p>Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase was prevented myocardial dysfunction after brain death in association with inhibition of the decrease in phosphorylation of myocardial phospholamban, characteristic of brain death.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 佐藤 正典

論文審査担当者	(職)		氏名
	主査	大阪大学教授	藤野裕士
	副査	大阪大学教授	坂田泰史
	副査	大阪大学教授	島津岳士

論文審査の結果の要旨

本研究はラットの脳死後心不全の発症において、心筋細胞内の小胞体膜上に存在するSERCA2aがカルシウムの小胞体からの放出、再取り込みを制御していることに着目し、そのシグナル伝達機構の上流に存在するPI3K-Akt経路を研究対象としたものである。脳死後の心筋細胞内ではPI3K-Akt経路の活性化がおこっており、これらが心不全に影響を与えると考えPI3Kの阻害薬であるwortmanninを投与して脳死にしたところ、ラットは心不全に陥ることなく経過した。次に、これらの心筋細胞をwestern blottingで解析したところ、脳死ラットではAktのリン酸化の有意な増加とSERCA2aを制御するPhospholambanのリン酸化の有意な減少が認められた。またこの効果はPI3Kの阻害薬であるWortmanninの投与によって打ち消された。

従来のischemic preconditioningにおいてはサバイバル蛋白として注目されているPI3Kであるが、本研究で脳死後の心臓においては負の作用を持つことが判明した。PI3K阻害薬により脳死後の心機能を悪化させることなく維持できるようになれば移植医療への応用の道が開けることになる。

以上により本論文は博士（医学）の学位授与に値する。