

学位授与番号：甲 9 9 0 号

氏 名：吉野 拓哉

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 27 年 5 月 13 日

学位論文名：

ラット摘出灌流心における p38 シグナルを介したアルドステロンのプレコンディショニング作用に関する研究

主論文名：

Preconditioning actions of aldosterone through p38 signaling modulation in isolated rat hearts.

（ラット摘出灌流心における p38 シグナルを介したアルドステロンのプレコンディショニング作用に関する研究）

学位審査委員長：教授 横尾隆

学位審査委員：教授 南沢享 教授 宇都宮一典

論文要旨

論文提出者名	吉野 拓哉	指導教授名	吉村 道博
主論文： Preconditioning actions of aldosterone through p38 signaling modulation in isolated rat hearts (ラット摘出灌流心における p38 シグナルを介したアルドステロンのプレコンディショニング作用に関する研究) 著者名：Takuya Yoshino, Tomohisa Nagoshi, Ryuko Anzawa, Yusuke Kashiwagi, Keiichi Ito, Daisuke Katoh, Masami Fujisaki, Yosuke Kayama, Taro Date, Kenichi Hongo and Michihiro Yoshimura 投稿雑誌：Journal of Endocrinology (2014); 222: 289～299. 要旨： アルドステロンは、心血管疾患の病態生理において重要な役割を果たしている。これまでアルドステロンの慢性的な過度の作用は、主に鉱質コルチコイド受容体 (MR) を介して、心血管系に有害な作用をきたすことが多くの基礎および臨床研究から報告されている。一方、短期的なアルドステロンの作用に関しては、未だ多くのことが明らかにされていない。しかし、我々も含めた最近の研究報告から、アルドステロンが実は危機的病態下において生理的代償機構として短期的には心保護的に作用する可能性が示唆されつつある。そこで今回我々は、虚血再灌流障害の <i>ex vivo</i> モデルを用いて、虚血前にアルドステロンのシグナルカスケードを一時的に誘導することがどのような機能的意義を有するかを検証した。 アルドステロンの効果を検証するために、Wistarラット (♂) のLangendorff摘出灌流心を虚血前の10分間、アルドステロン 10^{-9} mol/lの濃度で灌流し、虚血再灌流障害に対する作用を評価した。結果、アルドステロンはベースラインの血行動態に影響を与えなかったが、Control群と比較して有意に虚血再灌流後の左室内圧と左室拡張末期圧を改善し、心筋からのCPK逸脱も有意に減少させた。また、MR阻害薬 (エプレレノン) は、これらの心保護効果を阻害することはなかった。次に、我々はこの系に関与するシグナルを調べた。結果、p38 MAPKsが時相ごとにダイナミックに変化していた。アルドステロンによりp38のリン酸化が虚血前に増強される一方、虚血再灌流中には抑制されることを見いだした。さらに、虚血前に誘導されるp38活性を阻害すると、アルドステロンによる心保護効果は抑制された。 本研究では、生理学的濃度のアルドステロンを虚血前短時間のみ投与することが、MRを介さずに虚血再灌流後の心筋障害や心機能回復に有益な作用をもたらすことが示された。このアルドステロンプレコンディショニングとも呼べる心保護効果の一つの機序として、p38 MAPK活性化制御が重要な役割を果たしていることが示唆された。			

論文審査の結果の要旨

吉野拓哉氏の学位申請論文は、Preconditioning actions of aldosterone through p38 signaling modulation in isolated rat hearts (ラット摘出灌流心における p38 シグナルを介したアルドステロンのプレコンディショニング作用に関する研究) と題する内科学講座 循環器内科 吉村道博教授指導による研究である。以下に論文内容の要旨と審査委員会の結果を報告する。

これまでの研究でアルドステロンは慢性的な過度の作用により心血管系に有害な作用をもたらすことは知られているが、心臓に対する短期の危機的状況、例えば心筋梗塞などにおいて活性化される循環および組織アルドステロンの病態生理学的意義は十分解明されていなかった。本論文はこのアルドステロンの短期的非ゲノム作用に着目し、虚血再灌流障害の *ex vivo* モデルを用い、虚血前にアルドステロンのシグナルカスケードを一時的に誘導することがどのような機能的意義を有するかを検証している。その結果、生理的濃度のアルドステロンを虚血前短期間のみ投与することが、MR を介さずに虚血再灌流後の心筋障害や心新機能回復に有益な作用をもたらすことを示した。さらにこの作用は p38MAPK 活性化を介していることが示した。

本論文に対し、平成 27 年 5 月 2 日、南沢亨教授、宇都宮一典教授ご臨席のもと公開学位論文審査会を開催した。

席上、1) アルドステロンの投与量と P38MAPK 抑制の濃度依存性はあるのか、2) 圧データの改善のメカニズムはどのように考えるのか、3) P38MAPK の上流および下流のシグナル伝達系はどの程度わかっているのか、4) コントロールとしてアルドステロンを投与しない状況の情報伝達系のトレンドはどのようになっているのか、5) 心臓内のどの細胞に聞いているのか、6) 障害の大きさを組織学的に比較検討しているのか、7) この結果を臨床に応用するにはどのような病態が考えられるのか、など多数の質問があり、吉野氏はいずれの質問に対しても適切な回答をした。

この研究成果は、アルドステロンが短期間には心保護効果を有し、心機能回復に重要な効果を与えることを示しており、今後の MR 阻害薬の開発やその臨床応用に新たな知見を提唱するものと考えられた。よって慎重審議の結果、学位請求論文として十分な価値があるものと判断した。