

京都大学	博士 (医 学)	氏 名	坪 田 秀 樹
論文題目	Remote postconditioning may attenuate ischaemia-reperfusion injury in the murine hindlimb through adenosine receptor activation (リモート・ポストコンディショニングはアデノシンレセプターの活性化を介してマウス後肢の虚血再灌流障害を減弱する)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】 下肢骨格筋の虚血再灌流障害は大血管及び末梢血管の手術時、急性動脈閉塞、血管外傷などの状況で発生する。多くの場合その影響は限定的であるが、虚血範囲や虚血時間によっては時に致命的な合併症となり得る。虚血組織への再灌流は治療に必須であるが、その再灌流自体が組織にダメージを与えるというジレンマが存在している。虚血再灌流障害に対する予防的処置として、事前に短時間の虚血を発生させることで虚血に対する抵抗性を増加させる (イスケミック) プレコンディショニングという手法が広く知られている。また、近年リモート・プレコンディショニングという手法も認知されてきている。これは先行する短時間の虚血を標的とする臓器とは別の臓器で発生させ、引き続いて起こる標的臓器の虚血に対する抵抗性を増加させる方法である。しかし、これらの手法は予定された虚血を発生させる心臓手術などの際には有用であるが、虚血の発生が予想できない病態では対応できず、臨床応用は限られる。そこで、虚血が発生した後に処置を開始するリモート・ポストコンディショニング (RPC) という手法の可能性に着目した。これは標的臓器に虚血が発生した後に、他の臓器に短時間の虚血再灌流を人工的に引き起こすことにより標的臓器の虚血再灌流傷害に対する抵抗性を増加させる手法である。RPC の虚血再灌流障害に対する有効性とそのメカニズムを検証するためにマウスの下肢虚血再灌流モデルを用いて実験を行った。</p> <p>【方法】 マウス (C57BL6) の右下肢をラバーバンドで駆血し、それを 3 時間後に開放することで下肢虚血再灌流モデルとした。以下の 3 群に分けて比較を行った (各群 n=8~10)。Control 群：右足の虚血再灌流のみを行った群。RPC 群：右足を再灌流させる前に左足に RPC (虚血 5 分と再灌流 5 分を 2 cycle) を行った群。RPC+SPT 群：左足に RPC を行う前にアデノシンレセプターブロッカーである 8-sulphophenyltheophylline (SPT) を腹腔内投与 (20 mg/kg) した群。これらのマウスから再灌流の 24 時間後に右下肢の腓腹筋を摘出し、浮腫の程度 (wet/dry weight ratio)、Myeloperoxidase (MPO) 活性、壊死の程度を評価した。</p> <p>【結果】①wet/dry weight ratio は RPC 群が control 群に対し有意に低かった (6.0 ± 0.7 vs. 6.7 ± 0.6; $P = 0.007$)。②MPO 活性も RPC 群が control 群に対し有意に低かった (921 ± 310 U/g vs 1213 ± 213 U/g; $P = 0.008$)。③壊死の程度も RPC 群が control 群に対し有意に低かった ($31.8 \pm 27.5\%$ vs $84.1 \pm 21.0\%$; $P < .001$)。④RPC+SPT 群では RPC 群に対し有意に壊死の範囲が大きかった ($67.0 \pm 29.5\%$ vs $31.8 \pm 27.5\%$; $P < .001$)。</p> <p>【結論】 RPC はマウスの下肢虚血再灌流モデルにおいて虚血再灌流障害を軽減することが示された。また、RPC のメカニズムにアデノシンレセプターの活性化が関与していることが示唆された。RPC は急性下肢動脈閉塞の治療後などの虚血再灌流障害に対して簡便かつ有効な治療法となることが期待された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

下肢骨格筋の虚血再灌流障害は虚血範囲や虚血時間によっては時に致命的となり得る。これまでに虚血再灌流障害の抑制効果が確認されている虚血プレコンディショニングやリモート・プレコンディショニングといった手法は、虚血の発生が予想できない病態では対応できず、臨床応用は限られる。本研究ではリモート・ポストコンディショニング (RPC) の虚血再灌流障害に対する有効性とそのメカニズムを検証するためにマウスの下肢虚血再灌流モデルを用いて実験を行った。

マウスの右下肢をラバーバンドで 3 時間駆血した後 24 時間再灌流することで下肢虚血再灌流モデルとした。RPC (右下肢の再灌流直前に、左下肢に虚血 5 分と再灌流 5 分を 2 cycle) を行った群では浮腫の程度、Myeloperoxidase 活性、骨格筋の壊死が軽減された。また、アデノシンレセプターブロッカーである 8-sulphophenyltheophylline を投与した群では RPC の効果が抑制された。

本研究で得られた知見は、1) RPC はマウスの下肢虚血再灌流障害を抑制する、2) RPC のメカニズムにアデノシンレセプターの活性化が関与している、である。

本研究では、RPC がアデノシンレセプターの活性化を介して下肢虚血再灌流障害を抑制することを示したもので、急性下肢虚血の新たな治療法の開発に向けて有益な知見を

提供した。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 22 年 12 月 21 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降