Sodium 4-Phenylbutyrate Attenuates Myocardial Reperfusion Injury by Reducing the Unfolded Protein Response

著者	鷹取 治
著者別表示	Takatori Osamu
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301乙第2080号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2017-03-22
URL	http://hdl.handle.net/2297/00049316

doi: <https://doi.org/10.1177/1074248416679308>

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博乙第31号 氏名 鷹取 治

論文審査担当者 主査 山岸 正和

副査 稲葉 英夫

竹村 博文

学位請求論文

題 名 Sodium 4-phenylbutyrate attenuates myocardial reperfusion injury by reducing the unfolded protein response

掲載雑誌名 Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics 2017年掲載予定

急性冠症候群の治療に早期再灌流療法は有用であるが、再灌流したにもかかわらず虚血再灌流障害により、かえって梗塞巣が増大し心機能低下をきたすことが知られている。心機能低下には心筋細胞アポトーシスが重要であり、そのメカニズムの一つとして Unfolded Protein Response (UPR) を介した経路が解明されてきた。4-フェニル酪酸 (PBA) は尿素サイクル異常症の治療薬として臨床使用されているが、UPR を軽減するケミカルシャペロンとしての作用を持つ。UPR の軽減は虚血再灌流障害の制御に重要だが、本剤の心虚血再灌流における効果は未だ報告されていなかった。

本論文では、マウスの心虚血再灌流モデルを使用し、PBA が虚血再灌流障害にどのような影響を及ぼすのかを検討している。虚血再灌流後に誘導されるトロポニン I、心筋梗塞サイズおよび心筋細胞アポトーシスは PBA 投与群において有意に抑制された。UPR マーカーの検討では、虚血再灌流障害で上昇する GRP78 と 3 つの主要な調節器である eIF2 α 、ATF6、IRE1 の全てが、PBA 投与群で有意な減少を認めた。また UPR 関連アポトーシスのマーカーである caspase12 と CHOP も、PBA 投与群で有意な抑制を認めた。さらに慢性期の心機能の検討では、心エコーにおいて PBA 投与群で左室拡張末期径の縮小と左室収縮率の改善を認めた。病理学的な検討では、肺鬱血及び左室の線維化の改善を認めた。mRNA の検討では、心不全および心モデリングの進行により上昇する BNP、コラーゲン I および α SMA も、PBA 投与群で有意な減少を認めた。

以上の結果より、心虚血再灌流モデルにおいて、PBA が UPR を軽減し心筋細胞アポトーシスを減少することにより心筋保護作用を有することを証明した。また慢性期における心機能も改善していた。心虚血再灌流障害において PBA が有用な治療法である可能性を示唆し、UPR に対する作用機序を明らかにしており、学位授与に値すると考える。