

Rho-Kinase Activation in Leukocytes Plays a Pivotal Role in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/42012

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



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 14 号 氏名 北野 克宣

論文審査担当者 主査 山岸 正和



副査 中尾 眞二



谷内江 昭宏



学位請求論文

題名 Rho-Kinase Activation in Leukocytes Plays a Pivotal Role in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury

白血球中の Rho キナーゼ活性は、心筋虚血再灌流障害において重要な役割を果たしている

掲載雑誌名 PLoS ONE 第 9 巻第 3 号 e92242

平成 26 年 3 月掲載

急性冠症候群に早期に血流を再開することは、有用な治療手段であるが、一方で再灌流によりもたらされる臓器障害（以下虚血再灌流障害）が存在する。虚血再灌流障害のシグナル伝達経路の一つに、Rho キナーゼ系が知られている。Rho キナーゼ阻害薬ファスジルは、クモ膜下出血後の脳血管攣縮の治療薬として臨床応用されている。今回我々は、心筋虚血再灌流障害における Rho キナーゼ阻害薬の役割とそのメカニズムを、マウス虚血再灌流モデルを用いて検討した。

オスの C57/B6J マウスにファスジル 10mg/kg を腹腔内投与し、1 時間後に開胸して左冠動脈前下行枝を 30 分間結紮した後に再灌流し、血液や組織を採取し各種の評価を行った。虚血再灌流により誘導される心筋梗塞サイズならびにアポトーシスはファスジル前投与にて有意に抑制された。炎症性サイトカインの検討では、血清と白血球の IL-6、CCL2、TNF α はファスジル前投与にて有意に抑制されたが、心筋は IL-6 のみの抑制であった。また白血球中の Rho キナーゼ発現と活性は共に再灌流後に有意に上昇していた。さらに、免疫蛍光染色や心筋 MPO 活性および FACS 解析を用いて、虚血再灌流障害後に心臓に浸潤する白血球の評価を行ったが、いずれも虚血再灌流障害により増加する白血球の心筋浸潤がファスジルの前投与にて抑制された。白血球の役割を検討するために、好中球除去モデルに虚血再灌流障害を作成し検討した。梗塞サイズやアポトーシスは抑制されたが、ファスジルの追加効果はなかったが、虚血再灌流により増加する心筋 IL-6、CCL2、TNF α 発現は、好中球除去・ファスジル併用群では有意に抑制された。

以上の結果から、Rho キナーゼ活性は、炎症性サイトカインを介して心筋虚血再灌流障害を促進する。Rho キナーゼの抑制は、心筋だけでなく白血球の炎症性サイトカイン産生や好中球浸潤を制御することで、再灌流障害抑制において重要な役割を果たしている可能性が示唆された。これらのことから、本論文は学位に値するものと評価した。