

## 論文の要約

報告番号	① 乙	医 第 1276 号	氏 名	濱口 英佑
学位論文題目	Exendin-4, glucagon-like peptide-1 receptor agonist, enhances isoflurane-induced preconditioning against myocardial infarction via caveolin-3 expression			
論文の要約				
<p>※「目的・問題提起・考察・まとめ」のように論文の構成に沿ったかたちでまとめられたもので、論文の中身が分かるもの</p> <p>心筋虚血再灌流傷害に先行し、何らかの介入を行うことで梗塞サイズが縮小する現象を、プレコンディショニング効果という。Isoflurane (Iso)などの揮発性麻酔薬がプレコンディショニング効果をもつことはすでに知られるが、近年、インスリン分泌を誘発する消化管ホルモンの glucagon-like peptide-1 (GLP-1)や GLP-1 受容体作動薬の Exendin-4 (Ex-4)も同様の心筋保護作用をもつことが示された。一方、caveolae (細胞膜のくぼみ)とその構造タンパク caveolin-3 (Cav-3)が、心筋虚血再灌流傷害に対する心筋保護作用において重要な役割を果たすことが報告されている。本研究では、Iso と Ex-4 の併用により心筋プレコンディショニング作用が相加的に発現するか、そのシグナル伝達経路に Cav-3 発現が関与するか調査した。</p> <p>野生型マウスを、control (C)群、低濃度 (0.5 MAC) Iso [Iso (0.5)]群、高濃度 (1.0 MAC) Iso [Iso (1.0)]群、低用量 (3.0 ng/kg) Ex-4 [Ex-4 (3)]群、高用量 (30 ng/kg) Ex-4 [Ex-4 (30)]群、Iso (0.5) + Ex-4 (3) 群、Iso (1.0) + Ex-4 (30) 群に、無作為に割りつけた。ペントバルビタール麻酔後に人工呼吸を行い、動脈圧と心拍数の測定下の実験を実施した。開胸後、Iso は 30 分間吸入し、Ex-4 は静脈内投与した。冠動脈遮断を 30 分間、再灌流を 2 時間行なった後、心臓を摘出し、左室の虚血領域に対する梗塞巣の割合を計測した。次に、C 群、Iso (1.0) 群、Ex-4 (30)群、Iso (0.5) + Ex-4 (3)群について、虚血再灌流前の左室を摘出し、イムノブロット分析で、浮遊分画中の Cav-3 発現量を測定した。さらに、Cav-3 knockout マウス (Cav-3 KO マウス)を用いて、C 群、Iso (1.0)群、Ex-4 (30)群、Iso (0.5) + Ex-4 (3)群について、虚血再灌流後、虚血領域に対する梗塞巣の割合を計測した。得られた結果は以下の通りである。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) C 群と比較し、Iso (0.5)群と Ex-4 (3)群は梗塞サイズの有意差を認めなかった。一方、Iso (0.5) + Ex-4 (3)群では、C 群に対し、有意に縮小した [C : 42±6%、Iso (0.5) : 42±5%、Ex-4 (3) : 45±9%、Iso (0.5) + Ex-4 (3) : 24±10%]。</li> <li>2) C 群と比較し、Iso (1.0)群、Ex-4 (30)群、Iso (1.0) + Ex-4 (30)群は、有意に梗塞サイズが縮小した。一方、Iso (1.0)群、Ex-4 (30)群、Iso (1.0) + Ex-4 (30)群の間では、有意差は認めなかった [C : 42±6%、Iso (1.0) : 28±6%、Ex-4 (30) : 25±8%、Iso (1.0) + Ex-4 (30) : 25±9%]。</li> <li>3) C 群と比較し、Iso (1.0)群、Ex-4 (30)群、Iso (0.5) + Ex-4 (3)群では、浮遊分画の Cav-3 量が有意に増加した。</li> <li>4) Cav-3 KO マウスでは、C 群、Iso (1.0)群、Ex-4 (30)群、Iso (0.5) + Ex-4 (3)群の間で、梗塞サイズの有意差は認めなかった。</li> </ol> <p>本研究により、Ex-4が低濃度Isoの心筋プレコンディショニング効果を強化することが示された。さらに、そのシグナル伝達経路にCav-3発現が関与することが示唆された。</p>				