

## 学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ①・論	第 号	氏 名	長野 徳子
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	石本 一 印	印
	副査氏名	宮本 伸二	印
	副査氏名	藤 本 穂	印
論文題目			
<p>Adrenomedullin Improves Cardiac Expression of Heat-Shock Protein 72 and Tolerance against Ischemia/Reperfusion Injury in Insulin-Resistant Rats  (インスリン抵抗性 2 型糖尿病ラットにおけるアドレノメジュリンの HSP72 発現改善を介した虚血耐性の検討)</p>			
論文掲載誌名 : Endocrinology, 2009, 150 (3) : 1450-1453			
論文要旨			
<p>アドレノメジュリンは元来ヒト褐色細胞腫から得られたペプチドホルモンであり、すでに心筋の保護に働くことが知られている。一方、高温暴露により発現するヒートショック蛋白が心筋細胞を保護する働くこともまた、すでに確立した知見である。しかし、個体レベルの応用を考えた場合、たとえば心筋保護を導くための高温条件 (43℃、20 分間) は、生体に対する侵襲も大きく、心筋を保護するための様々な手段が実験的に試行されている。</p> <p>申請書はインスリン抵抗性を示す肥満ラット (OLETF) と、そのコントロールにインスリン抵抗性のない LETO ラットを用いて、in vivo における高温暴露とアドレノメジュリン投与が心筋の虚血再灌流負荷におよぼす影響を検討した。その結果、アドレノメジュリンにより高温刺激条件での心筋細胞保護に働く HSP72 発現はさらに増加し、抗アポトーシス分子である Akt のリン酸化も増強、虚血再灌流後の左室機能の回復も増強した。インスリン抵抗性を示す OLETF ラットでは、アドレノメジュリンによるこれらの効果は弱まっていた。さらに PI3 キナーゼ阻害薬 wortmannin による前処置で、高温刺激およびアドレノメジュリン投与によるこれらの変化は消失した。これらの結果から申請者らは、アドレノメジュリンが PI3 キナーゼの活性化と Akt のリン酸化を介して心筋細胞を保護していることを示すと結論している。</p> <p>本研究は、虚血再灌流時における心筋障害の軽減のためにアドレノメジュリンが有効となりうることを in vivo で証明したものであり、その価値を考慮し、審査委員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

## 学 位 論 文 要 旨

氏名 長野 徳子

## 論 文 題 目

Adrenomedullin Improves Cardiac Expression of Heat Shock Protein 72 and Tolerance against Ischemia/Reperfusion Injury in Insulin-Resistant Rats

(インスリン抵抗性2型糖尿病ラットにおけるアドレノメジュリンのHSP72発現改善を介した虚血耐性の検討)

## 要 旨

## 【背景・目的】

アドレノメジュリンはヒト褐色細胞種から同定された、血管拡張作用を有するペプチドであり、心筋の虚血再灌流障害を軽減させることが報告されている。当研究室では、これまでハイパーサーミア(HT)によって心臓に熱ショック蛋白質(HSP72)を誘導すると虚血耐性が生じること、さらに遺伝的素因からインスリン抵抗性を示し、長期的には2型糖尿病を発症するラット (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rat: OLETF ラット) において HT 後の心筋の HSP72 発現が減弱しており、これがピオグリタゾン長期投与にて回復することを報告した。本研究では、OLETF ラットにおいて HT の前にアドレノメジュリンを投与することにより、減弱している HSP72 発現や Akt phosphorylation が改善し、虚血再灌流障害軽減につながるかについて検討した。

## 【方法】

- ①16週齢のOLETFラット、コントロールとしてインスリン抵抗性を示さないLETOラットを用いた。
- ②アドレノメジュリン(0.05  $\mu$ g/kg/min)を60分間かけて静脈内投与後、HT(43°Cで20分間温浴)またはノルモサーミア(NT:37°Cで20分間温浴)を与えた。③一部のラットでは、phosphatidylinositol 3-kinase (PI3) キナーゼ系を阻害するために wortmannin を投与した。
- ④HTから1時間後に心臓を摘出し、Aktリン酸化をウエスタンブロット法で評価した。⑤HTから24時間後に心臓を摘出し、HSP72発現をウエスタンブロット法で評価した。⑥HTから24時間後に心臓を摘出し、Langendorff装置を用い20分間の全心虚血および30分間の再灌流を行った。⑦再灌流時の左室内圧、逸脱クレアチンキナーゼ(CK)量を評価した。

## 【結果】

- ①HTによる心臓HSP72発現は、アドレノメジュリン投与によって増強が見られた。②Aktリン酸化は、HTにより発現が増強しアドレノメジュリン投与によりさらに増強効果が見られた。③HTによる虚血再灌流後の左室機能回復改善効果はアドレノメジュリン投与で増強された(再灌流時の左室内圧、逸脱CKに関して)。④これらの効果は、LETOラットと比較するとOLETFラットでは減弱していた。
- ⑤wortmannin前処置はHTおよびアドレノメジュリンの効果を消失させた。

## 【結語】

心臓の虚血再灌流障害に対するHTによる保護効果が、アドレノメジュリン投与によって増強することが判明した。アドレノメジュリン投与によりAktリン酸化が増強していることから、この心保護効果はPI3キナーゼ依存性Aktリン酸化を介するものと考えられた。またこの効果はOLETFラットにおいても認められており、今後アドレノメジュリンがインスリン抵抗性患者における虚血再灌流障害に対する治療戦略のひとつとなり得ると考えられた。