

心筋梗塞におけるプロスタノイドの役割と その治療への応用

研究課題 (研究課題番号：17590211)

心筋梗塞 平成17年度～平成19年度 科学研究費補助金
基盤研究(C) 研究成果報告書

研究課題番号：17590211

研究組織

研究代表者：結 平成20年5月 医科大学・医学部・講師

交付決定額(配) 研究代表者 結 城 幸 一 (金額単位：円)

	(旭川医科大学医学部 講師)		合 計
平成17年度	1,500,000	0	1,500,000
平成18年度	1,000,000	0	1,000,000
平成19年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総 計	3,500,000	300,000	3,800,000

平成 17 年度～平成 19 年度 科学研究費補助金
基盤研究（C）研究成果報告書

研究課題

心筋梗塞におけるプロスタノイドの役割とその治療への応用

研究課題番号：17590211

研究組織

研究代表者：結城 幸一（旭川医科大学・医学部・講師）

交付決定額（配分額）

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 17 年度	1,500,000	0	1,500,000
平成 18 年度	1,000,000	0	1,000,000
平成 19 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,500,000	300,000	3,800,000

研究の背景・目的および成果の要約

心筋梗塞は、動脈硬化巣の破綻に起因する血栓が、冠動脈を閉塞することにより発症する。近年、血栓溶解やステント挿入などカテーテル治療法の進歩により、その生存率は向上した。しかし、心筋梗塞は今なお日本を含む先進国での死因の上位を占めており、その治療法の確立が重要な課題となっている。

一方、プロスタノイドは、Prostaglandin (PG) と Thromboxane (TX) より成る生理活性物質であり、生体内において非常に多彩な作用を示す。この作用は、標的細胞表面に存在する各プロスタノイドに特異的な受容体を介して発揮される。現在まで、PGD₂、PGE₂、PGF₂α、PGI₂、TXA₂の受容体として DP、EP、FP、IP、TP が知られており、EP には EP₁~EP₄ の4種類のサブタイプが存在する。

従来、心筋梗塞後の血栓再発防止を目的とし、低用量アスピリンが抗血小板療法として広く用いられている。これは、血小板に存在するプロスタノイド産生の律速酵素である常在型シクロオキシゲナーゼ (COX-1) を阻害することにより、特に血小板活性化能の高いトロンボキサン (TX)A₂ 産生を抑制することを原理としている。一方、炎症により発現が誘導される誘導型 COX-2 を選択的に抑制する COX-2 阻害薬が、血管内皮でのプロスタグランジン (PG)I₂ 産生を抑制して急性心筋梗塞の発生リスクを増加させることが知られている。これらの事実は、心筋梗塞発生機軸におけるプロスタノイドの役割の重要性を示すものである。しかし、血栓形成後に生じる心筋梗塞自体の病態形成でのプロスタノイドの役割は不明であった。そこで本研究は、プロスタノイドの心筋梗塞病態形成における役割を解明し、プロスタノイド各受容体選択的薬物の治療への応用の可能性について解析することを目的とした。

本研究の成果として、PGE₂ の EP₃ 受容体を介した虚血心臓保護作用の解明が挙げられる。ランゲンドルフ灌流心を用いた解析より、PGE₂ は EP₃ 受容体を介して心臓に対する直接作用により心保護作用を示した。また、心筋梗塞モデルマウスへ EP₃ 受容体選択的作動薬を投与したところ、心臓の梗塞サイズは薬物未投与群に比較して有意に改善された。また、今回使用した用量では、血圧、心拍数に対する影響は認められなかった。これらのことより、その治療薬としての可能性が示された。

研究発表

(1) 雑誌論文

1. Takayama K, Yuhki K, Ono K, Fujino T, Hara A, Yamada T, Kuriyama S, Karibe H, Okada Y, Takahata O, Taniguchi T, Iijima T, Iwasaki H, Narumiya S, and Ushikubi F. Thromboxane A₂ and prostaglandinF₂α mediate inflammatory tachycardia. *Nat. Med.* 査読有 11: 2005, 562-566.
2. Hara A, Yuhki K, Fujino T, Yamada T, Takayama K, Kuriyama S, Takahata O, Karibe H, Okada Y, Xiao CY, Ma H, Narumiya S, and Ushikubi F. Augmented cardiac hypertrophy in response to pressure overload in mice lacking the prostaglandin I₂ receptor. *Circulation* 査読有 112: 2005, 84-92.
3. Yuhki K, Kawabe J, and Ushikubi F. Fat, keeping the heart healthy? *Nat. Med.* 査読有 11: 2005, 1048-1049.
4. Ueno M, Kakinuma Y, Yuhki K, Murakoshi N, Iemitsu M, Miyauchi T, and Yamaguchi I. Doxorubicin induces apoptosis by activation of caspase-3 in cultured cardiomyocytes in vitro and rat cardiac ventricles in vivo. *J. Pharmacol. Sci.* 査読有 101: 2006, 151-158.
5. Yuhki K, Kawabe J, and Ushikubi F. The role of the prostanoids in inflammatory tachycardia. *Am. J. Physiol.* 査読有 290: 2006, 1751.
6. Yuhki K, Ushikubi F, Naraba H, Ueno A, Kato H, Kojima F, Narumiya S, Sugimoto Y, Matsushita M, and Oh-ishi S. Prostaglandin I₂ plays a key role in zymosan-induced mouse pleurisy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 査読有 325: 2008, 601-609.

(2) 学会発表

1. Yuhki K
The prostaglandin E₂-EP₄ system protects the heart from ischemia-reperfusion injury. 12TH WORLD CONGRESS ON HEART DISEASE - NEW TRENDS IN RESEARCH, DIAGNOSIS AND TREATMENT. July 16-19, 2005, Vancouver, Canada.
2. Yamada T
Thromboxane A₂ inhibits expression of inducible nitric oxide synthase and regulates vascular tone. 12TH WORLD CONGRESS ON HEART DISEASE - NEW TRENDS IN RESEARCH, DIAGNOSIS AND TREATMENT. July 16-19, 2005, Vancouver,

Canada.

3. Fujino T

Decreased susceptibility to glomerular hypertrophy and albuminuria in thromboxane A₂ receptor deficient mice with diabetes mellitus.

The 28th Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Hypertension, September 15-17, 2005, Asahikawa, Japan.

4. Fujino T

Decreased susceptibility to renovascular hypertension in mice lacking the prostaglandin I₂ receptor IP.

The 28th Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Hypertension, September 15-17, 2005, Asahikawa, Japan.

5. 李曉正

脳血栓症の病態形成における PGE₂-EP₄ 系の役割

第 56 回 日本薬理学会北部会、2005 年 10 月 4-5 日 (4 日)、新潟

6. 結城幸一

Roles of the prostanoids in the cardiovascular system.

第 79 回日本薬理学会年会シンポジウム、2006 年 3 月 8-10 日(9 日)、横浜

7. 結城幸一

Key roles of complement activation and prostaglandin I₂ for exudate formation in zymosan-induced mouse pleurisy.

第 79 回日本薬理学会年会、2006 年 3 月 8-10 日(9 日)、横浜

8. 李曉正

Prostaglandin E₂ aggravates ischemic injury via EP₄ in a murine model of cerebral thrombosis.

第 79 回日本薬理学会年会、2006 年 3 月 8-10 日(9 日)、横浜

9. 川辺淳一

血管新生内膜形成におけるプロスタノイドの役割 -骨髄血管前駆細胞動態に及ぼす PGI₂ の作用-

第 57 回 日本薬理学会北部会、2006 年 9 月 14-15 日(14 日)、弘前

10. 尾野恭一

Ionic mechanisms underlying the positive chronotropic action of PGF₂α and TXA₂ in isolated guinea-pig sinoatrial node cells.

第 80 回日本薬理学会年会、2007 年 3 月 14-16 日(15 日)、名古屋

11. 川辺淳一

Role of prostacyclin in differentiation of endothelial progenitor cells and vascular remodeling.

第 80 回日本薬理学会年会、2007 年 3 月 14-16 日(16 日)、名古屋

12. 結城幸一

Prostaglandin E₂ protects the heart from ischemia-reperfusion injury via its receptor subtype EP₃.

第 80 回日本薬理学会年会、2007 年 3 月 14-16 日(16 日)、名古屋

13. 鈴木康博

TNF α 活性化 p65NF-kB が係わる VCAM-1 および ICAM-1 の発現における poly(ADP-ribose)polymerase-1 (PARP-1) の役割

第 58 回日本薬理学会北部会、2007 年 9 月 29 日、札幌

14. Kawabe J

Deletion of prostacyclin-receptor in bone marrow attenuates differentiation of endothelial progenitor cells, and enhances vascular intimal hyperplasia.

AHA 80th Scientific Sessions、November 2007. U.S.A.

15. 高畑治

Role of endogenous prostaglandin I₂ in the progression of vascular remodeling.

第 81 回日本薬理学会年会、2008 年 3 月 17-19 日(19 日)、横浜

(3) 図 書

結城幸一 中山書店 NSAIDs の使い方 コツと落とし穴 2006 年、177 頁、
(15-17 頁)

研究成果による産業財産権の出願・取得状況

該当なし