

2,5-Dimethylcelecoxib prevents pressure-induced left ventricular remodeling through GSK-3 activation

藤田, 愛

<https://hdl.handle.net/2324/1806868>

出版情報：九州大学, 2016, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



氏 名：藤田 愛

論 文 名：2,5-Dimethylcelecoxib prevents pressure-induced left ventricular remodeling through GSK-3 activation

(2,5 ジメチルセレコキシブは GSK-3 の活性化を介して、圧負荷左室リモデリングを抑制する)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

グリコーゲン・シンターゼ・キナーゼ-3 (GSK-3) は、心肥大を調節する重要な細胞内シグナル分子の一つである。我々は、ジメチルセレコキシブ (セレコキシブのメチル化誘導体でシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害作用はない) が、遺伝的拡張型心筋症マウスで GSK-3 を活性化させることによって心臓リモデリングを抑制し、長期予後を改善することを報告した。本研究では、ジメチルセレコキシブが大動脈バンディング (TAC) による心臓リモデリングと心不全を改善するかどうかを検討した。最初に、心臓リモデリングと心不全における GSK-3 の役割を検討するため、TAC 施行の影響を野生型マウスと GSK-3 β ヘテロノックアウト (GSK-3 $\beta^{+/-}$) マウスで比較した。GSK-3 $\beta^{+/-}$ マウスでは、TAC 後に高度の心肥大反応が起き、線維化も増悪した。TAC により、心臓の大きさ、心重量/脛骨長比 (HW/TL) は、両群で著しく増加した。その影響は GSK-3 $\beta^{+/-}$ マウスで有意に大きかった (HW/TL: 野生型マウス群 9.7 ± 0.3 mg/mm; GSK-3 $\beta^{+/-}$ マウス群 13.4 ± 1.1 mg/mm, $p < 0.01$)。TAC による左室収縮末期径 (LVESD)、左室拡張期末期径 (LVEDD) への影響は、野生型と比較して、GSK-3 $\beta^{+/-}$ マウスで有意に大きかった。さらに、左室短縮 (FS)、左室駆出率 (LVEF) は、GSK-3 $\beta^{+/-}$ マウスで低下する傾向にあった。マッソン・トリクローム染色により線維化面積を比較したところ、TAC 後の線維化面積が GSK-3 $\beta^{+/-}$ マウスで有意に大きかった (野生型マウス群 9.3 ± 0.8 %; GSK-3 $\beta^{+/-}$ マウス群 12.2 ± 0.9 %, $p < 0.05$)。このことより、GSK-3 β の活性が低下すると、圧負荷による心のリモデリングが増悪することが分かった。次に、我々は野生型マウスを用いてジメチルセレコキシブが圧負荷による左室リモデリングを抑制するかどうかを検討するため、ジメチルセレコキシブ (500 または 1000 ppm) を含有した飼料を TAC 後から 4 週間投与した。投薬 4 週後に、ジメチルセレコキシブの血漿濃度を、HPLC で測定した (500 ppm, 3.6 ± 1.1 μ g/ml ($n=3$); 1000 ppm, 7.9 ± 0.7 μ g/ml ($n=3$))。この濃度は、過去の報告で、腫瘍の発育を抑制した濃度 (9.5 μ g/ml) とほぼ同程度であった。ジメチルセレコキシブは、濃度依存的に心臓の大きさ、HW/TL を低下させた (HW/TL: 対照群 9.5 ± 0.2 mg/mm; ジメチルセレコキシブ 500ppm 群 8.9 ± 0.6 mg/mm, n.s.; ジメチルセレコキシブ 1000ppm 群 8.1 ± 0.2 mg/mm, $p < 0.01$)。また本薬物は、TAC による左室拡大 (LVESD: 対照群 3.05 ± 0.09 mm; ジメチルセレコキシブ 500ppm 群 2.50 ± 0.12 mm, $p < 0.01$; ジメチルセレコキシブ 1000ppm 群 2.38 ± 0.12 mm, $p < 0.001$; LVEDD: 対照群 4.37 ± 0.08 mm; ジメチルセレコキシブ 500ppm 群 4.05 ± 0.07

mm, n.s.; ジメチルセレコキシブ 1000ppm 群 3.87 ± 0.1 mm, $p < 0.01$)、線維化 (対照群 9.4 ± 0.8 %; ジメチルセレコキシブ 1000ppm 群 6.2 ± 0.8 %, $p < 0.01$)、細胞断面積による細胞レベルの心筋肥大 (対照群 $688 \pm 39.2 \mu\text{m}^2$; ジメチルセレコキシブ 1000ppm 群 $492 \pm 38.9 \mu\text{m}^2$, $p < 0.05$) を抑制した。さらに、ジメチルセレコキシブは、FS や LVEF といった心機能の指標も濃度依存的に改善させた (FS: 対照群 29.8 ± 1.4 %; ジメチルセレコキシブ 500ppm 群 34.7 ± 2.9 %, n.s.; ジメチルセレコキシブ 1000ppm 群 37.7 ± 1.0 %, $p < 0.05$; LVEF: 対照群 64.2 ± 1.9 %; ジメチルセレコキシブ 500ppm 群 73.0 ± 2.4 %, $p < 0.05$; ジメチルセレコキシブ 1000ppm 群 74.6 ± 1.6 %, $p < 0.01$)。ジメチルセレコキシブは左室収縮期機能低下を抑制し、また心肥大と心の線維化を抑制した。その機序として、Akt を阻害することで、GSK-3 α と β を活性化し、その下流の β -catenin ならびに nuclear factor of activated T-cells を抑制すること、また β -catenin の転写活性の抑制により Wnt/ β -catenin 標的遺伝子産物である fibronectin や matrix metalloproteinase-2 の発現が抑制されることによるものと考えられた。これらの結果より、ジメチルセレコキシブは、圧負荷により誘発された心臓疾患の治療に有用である可能性が示唆された。

