

Roxadustat Markedly Reduces Myocardial Ischemia Reperfusion Injury in Mice

宮本（出口），裕子

<https://hdl.handle.net/2324/4784516>

出版情報：Kyushu University, 2021, 博士（医学），課程博士
バージョン：
権利関係：

氏名： 宮本（出口） 裕子

論文名： Roxadustat Markedly Reduces Myocardial Ischemia Reperfusion Injury in Mice

(ロキサデュスタットはマウスにおける心筋虚血再灌流傷害を顕著に軽減する)

区分： 甲

論文内容の要旨

心筋梗塞に対する早期再灌流は梗塞巣を減少させる最も有効な治療法であるが、同時に虚血再灌流 (ischemia/reperfusion: I/R) 傷害を引き起こす。このため、I/R傷害の分子機序の解明および治療法の開発が取り組まれてきたが、依然としてI/R傷害に対する治療法は確立していない。間欠的な虚血誘導による虚血プレコンディショニング (ischemic preconditioning; IPC) はI/R傷害に対して有効であり、プロリン水酸化酵素 (prolyl hydroxylase domain-containing proteins; PHDs) の阻害により増加する低酸素誘導因子Hif-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α) が誘導する低酸素応答はIPCの分子基盤の一つである。近年、PHD 阻害剤であるロキサデュスタット (roxadustat; RXD) が腎性貧血の治療薬として開発された。そこで本研究ではRXD前投与のI/R傷害に対する心保護効果を検討した。

C57BL/6J (♂、9-12週齢) にRXD 25mg/kgを皮下投与し、投与3-4時間後において心筋組織におけるHif-1 α 関連遺伝子 (Ddit4, NDUFA4L2) および蛋白発現 (PKM2, REDD1, LDH) の亢進を確認した。次に、RXD投与4時間後に前下行枝結紮による心筋梗塞を作成し、虚血45分後に結紮解除による再灌流を行い、再灌流3時間後に梗塞巣、6時間後に血漿クレアチニンキナーゼ (CK) 定および組織のTUNEL染色を解析した。RXD投与群において梗塞巣は有意に減少し、血漿CK活性は有意に抑制された。さらに、虚血領域におけるTUNEL陽性細胞数はRXD投与群にて有意に抑制された。

ラット培養心筋細胞において、RXD添加による酸素代謝の変化、低酸素/再酸素化 (H/R) 刺激後の細胞生存率を解析した。RXD添加3-4時間後にHif-1 α の発現は亢進し、酸素消費量の低下と嫌気性代謝の亢進が認められた。RXDによる嫌気性代謝の亢進はHif-1 α のサイレンシングにより消失したが、酸素消費量の低下は消失しなかった。さらにRXD事前添加はH/R刺激による心筋細胞死を有意に抑制した。

RXDの投与は心筋細胞の酸素代謝の変容を惹起し、虚血再灌流傷害を減少させることが示された。RXDの事前投与は新たなI/R傷害の治療法として期待される。