

○平野 光河¹, 田頭 秀章¹, 福永 浩司¹

¹東北大院薬

[背景・目的] 当研究室では、SSRI 系抗うつ薬である fluvoxamine が σ -1 受容体を介して心筋保護作用を有することを報告した (Tagashira et al., Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2010)。SA4503 は σ -1 受容体の選択的アゴニストであり、現在欧州で抗うつ薬として臨床試験が行われている。本研究では、大動脈狭窄術 (TAC) を処置した心圧負荷モデルマウスを用いて、選択的な σ -1 受容体アゴニストである SA4503 の心肥大抑制作用と心筋保護作用を検討した。

[方法] 10 週齢のマウスに TAC を処置した後、2 週目から SA4503 (0.1, 0.3, 1.0 mg/kg) あるいは σ -1 受容体選択的アンタゴニストの NE100 (1.0 mg/kg) と同時に一日一回 4 週間経口投与した。心エコーにより心機能を測定した後、心臓を摘出し、免疫ブロット法により σ -1 受容体の発現量を検討した。次に、ミトコンドリア機能を評価するため、組織中 ATP 濃度を検討した。さらに、ラット培養心筋細胞を用いて、アンジオテンシン II (AngII) 誘導心肥大に対する SA4503 の効果を検討した。

[結果・考察] 6 週間の TAC 処置群において左室内径短縮率 (fractional shortening) は有意に低下し、体重に対する左心室及び心臓の重量は有意に増加した。さらに、左心室における σ -1 受容体発現量は半分以下に低下した。SA4503 の慢性投与によりこれらは有意に改善した。次に、左心室の ATP 量を測定すると、TAC 群において有意に低下し、SA4503 投与によりほぼ完全に回復した。NE100 を同時投与すると、SA4503 によるこれらの改善効果は消失した。また、AngII を 72hr 処理した培養心筋細胞は有意に肥大し、SA4503 処置により肥大は有意に抑制された。SA4503 の抑制作用は NE100 前処置により消失した。以上の結果より、SA4503 は心筋の σ -1 受容体に直接作用し、ATP 産生を増強することにより心筋保護作用を発揮すること、心肥大を改善することが示された。