周術期の新しい臓器保護戦略

酸化ストレスからみた臓器保護：心不全と酸化ストレス

木下浩之*

〔要旨〕心不全の発症機序については依然として不明な点が多い。近年、酸化ストレスマーカーと心不全重症度との相関の報告などにより、酸化ストレスの心不全発症への関与が示唆されるようになった。心臓での酸化ストレスの主因の一つと考えられる活性酸素種はスーパーオキシドである。スーパーオキシドは、スーパーオキシドディスムターゼ(SOD)と呼ばれる酵素により過酸化水素に代謝され、過酸化水素は、カタラーゼによりさらに酸素と水に代謝され無毒化される。このようにスーパーオキシドは各種活性酸素種の前駆体となる点でも重要である。最近では、その生体内産生機序として、NADPHオキシダーゼの役割が注目されている。スーパーオキシドレベルの相対的増大(=酸化ストレス)の結果、心不全や心筋障害を発症するものと考えられる。現在までのところ、高血圧、糖尿病、肥満、炎症反応あるいは加齢など、一般に、心血管疾患のリスクファクターとなる病態でその可能性が明らかにされつつある。心臓での酸化ストレスを抑制する可能性がある薬剤として、スタチン、アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬、ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体作用薬などがあげられる。しかしながら、麻酔薬が心臓への酸化ストレスを制御するか否かについては不明な点が多い。

キーワード：心不全、酸化ストレス、スーパーオキシド、NADPHオキシダーゼ、スタチン

Ⅰ 心不全の疫学

現在、世界総人口のおよそ1～2%が慢性心不全に罹患しているとされ、その比率をわが国に当てはめると200万人に相当する¹⁾。米国では毎年55万人が新たに慢性心不全の診断を受け、この数は過去20年でおよそ1.5倍に達したとする報告もある¹⁾。さらに重要なことは、重症慢性心不全は診断後1年以内の死亡率が45%にもものぼるとされる点である¹⁾。したがって、その高い死亡率を受けて、心不全の病因の解明、根本的治療の開発が急務であることは明

らかである。従来、心室機能と心筋のエネルギー消費のバランス悪化により生じるとされてきた心不全であるが、その機序については依然として不明な点が多い。1990年代末より、心臓液中や血漿中の酸化ストレスマーカーと心不全重症度との相関が報告されるようになった²⁾。臨床研究を含むこれらの結果は、酸化ストレスと心不全発症の因果関係を探る研究を進めるきっかけとなり現在に至っている。

Ⅱ 酸化ストレスにおけるスーパーオキシドの役割

酸化ストレスとは、活性酸素種の異常発生とそれ

*和歌山県立医科大学麻酔科学教室

著者連絡先 木下浩之
〒641-0012 和歌山県和歌山市紀三井寺811-1
和歌山県立医科大学麻酔科学教室

図1 酸化ストレスとは？

〔文献3〕より引用・改変〕

に対抗する抗酸化機構とのバランスが破綻した状態を指す(図1)³⁾。活性酸素種は、好中球やマクロファージなど血液中の細胞のほか、心筋細胞、血管内皮細胞、平滑筋細胞、線維芽細胞などからも産生される⁴⁾。活性酸素種の一つであるスーパーオキシドは、スーパーオキシドディスムターゼ(SOD)による代謝を受けて過酸化水素となり、過酸化水素はさらに鉄イオンの存在下に組織障害性の強いヒドロキシラジカルに変換される(図2)^{5)~7)}。スーパーオキシドはその他、一酸化窒素と結合しペロキシナイトライトと呼ばれる反応性の強いラジカルを発生する(図2)^{5), 6)}。このようにスーパーオキシドは各種活性酸素種の前駆体となる点で重要である。したがって、本稿では、明らかにされつつある心不全の病因としての酸化ストレスのうち、活性酸素種の中から、特にスーパーオキシドと心不全の関連に着目し話を進めることとする。

心臓での主なスーパーオキシド産生機序としては、ミトコンドリア、シクロオキシゲナーゼおよびポキシゲナーゼ、NADPHオキシダーゼ、キサンチンオキシダーゼ、機能不全の一酸化窒素合成酵素の大きく分けて5種類が存在する⁴⁾。ミトコンドリアでは、細胞内でのエネルギー産生のため電子伝達

図2 活性酸素種と関連物質

〔文献7〕より引用・改変〕

系が存在し、そこで酸化的リン酸化が行われる。そのいわば副産物としてスーパーオキシドが発生する。また、シクロオキシゲナーゼおよびポキシゲナーゼによりNADPHなどの基質がアラキドン酸代謝と同時に酸化されることが、古くから知られている。酸化還元酵素であるNADPHオキシダーゼは、現在最も注目されている生体でのスーパーオキシド産生機序である。細胞膜や小胞体膜上に存在するこの酵素により、NADPH(NADH)が酸化されスーパーオキシドが発生する。キサンチンオキシダーゼは、キサンチン、ヒポキサンチンあるいはNADH

図3 心臓に存在する各種NADPHオキシダーゼ

〔文献10)より引用・改変〕

を基質としてその酵素活性によりスーパーオキシドを産生する。一酸化窒素合成酵素は、還元ユニットと酸化ユニットを併せもつ酸化還元酵素の一つである。血管内皮型の一酸化窒素合成酵素でも、還元ユニットから酸化ユニットへの電子の流れが存在する。酵素が機能不全に陥った場合、余剰電子が酸素と反応してスーパーオキシドを発生することが知られている。

これまでの多くの研究により、スーパーオキシドは酸化還元反応に関連した細胞内シグナル伝達(redox-sensitive cellular signaling pathway)を引き起こすことが明らかになった^{8), 9)}。スーパーオキシドは、カリウムチャネル抑制をはじめとするイオン輸送機構の変化や、フォスファチジルイノシトール3キナーゼ-Aktやチロシンキナーゼなどの各種キナーゼ活性化を介するタンパクのリン酸化や脱リン酸化を引き起こすことが知られている。さらに、スーパーオキシドは、NF- κ BやActivator protein-1などの遺伝子発現を引き起こすことが知られている。以上のような細胞内でのシグナルの変化に伴い、高血圧あるいは糖尿病などさまざまな心血管リスクファクターとなる病態の発症につながる事が指摘さ

れている^{3), 8)}。

Ⅲ 心臓のNADPHオキシダーゼ活性

NADPHオキシダーゼは、細胞質内のNADPHから電子を受け取り、酸素分子を一電子還元してスーパーオキシドを産生する⁹⁾。現在、心臓におけるNADPHオキシダーゼのアイソフォームとしては、NOX1, NOX2, NOX4とNOX5の4種類が知られている(図3)^{4), 10)}。NADPHオキシダーゼは、細胞膜サブユニットであるNOXおよびp22phoxと細胞質サブユニットであるp67phox, p47phox, Noxa1(NOX activator)などから構成される(図3)¹⁰⁾。このうち、NOX4はいわゆる構成的酵素の一種であり、常に活性化しているという特徴がある。最近では、NOX4の活性は、過酸化水素の発生に関与すると考えられている¹⁰⁾。NOX1や顆粒球に存在するタイプと類似しているNOX2は、細胞質サブユニットであるrac-GTPase, p47phoxおよびp67phoxなどが膜上に移動し、細胞膜サブユニットのNOXおよびp22phoxと複合体を形成し酵素活性を発現する¹⁰⁾。カルシウム依存性という特徴をもつNOX5は最近注目され始めたサブタイプである¹⁰⁾。

図4 心臓に存在する各種NADPHオキシダーゼの局在

〔文献4〕より引用・改変〕

心臓でのNADPHオキシダーゼのアイソフォームの分布(図4)は、心筋細胞(NOX2およびNOX4)のみにとどまらない⁴⁾。すなわち、間質に存在するマクロファージや線維芽細胞には、それぞれ、NOX2のみ、NOX2およびNOX4の存在が知られる。心筋細胞を養う毛細血管には、NOX2、NOX4とNOX5の3種類が局在している。毛細血管には平滑筋細胞は存在しないが、細動脈レベルのサイズ以上の動脈であれば平滑筋細胞が認められ、そこには、一般に、NOX1、NOX2およびNOX4が局在する¹⁰⁾。

IV NADPHオキシダーゼ活性と心不全

現在までのところ、NADPHオキシダーゼ活性を惹起する病態時に、心機能障害を発症する可能性が明らかになりつつある⁴⁾。本パートでは、NADPHオキシダーゼ活性(特にNOX2)と心機能障害の関連について、各種病態ごとに順に解説を加える。

1. 高血圧(圧負荷)

大動脈バンディング(収縮期血圧は90から135mmHgへ上昇)2週間後のNOX2ノックアウトおよび正常(対照)マウスで行った検討によると、対照マウスでは左心室肥大、心収縮能障害および間質線維化が有意に増強し、摘出心筋細胞の電気刺激によ

る収縮力は低下したのに対し、NOX2ノックアウトマウスではこれらの変化を認めなかった¹¹⁾。この対照マウスでの心収縮力の低下は、非選択的抗酸化物質N-acetylcysteinの経口投与36時間でほぼ完全に回復した¹¹⁾。これらの研究結果は、圧負荷による心機能障害の原因としてNOX2の関与を明らかにし、心収縮能異常に対する酸化ストレス除去の有用性を示唆するものである。しかし、ここで注意すべきは、この研究では、正常およびNOX2ノックアウトマウスのいずれでも同様に心肥大が発生した点である¹¹⁾。実際に8週間の経過を追うと、対照マウスよりは程度が軽いものの、NOX2ノックアウトマウスでも、上記の心機能障害が発生した¹¹⁾。したがって、圧負荷による心機能障害と心肥大の発生機序は異なり、心肥大が発生した後はそれにより心機能が二次的に障害される可能性がある。すなわち、長期にわたる高血圧により、心臓の病態が経時変化することを考慮する必要があるものと考えられる。

2. 糖尿病

発症4週後のストレプトゾトシン誘発性1型糖尿病モデルマウスを用いた検討によると、糖尿病マウス心筋細胞では対照マウス心筋細胞に比し、電気刺激による最大収縮率、最大収縮および最大弛緩速度

は低下しており、拡張時間は延長していた¹²⁾。これらの研究結果により、糖尿病発症後早期から心筋の収縮および拡張障害が発生する可能性が示唆された。さらにこの研究では、糖尿病マウス心筋細胞で、活性酸素種レベル増加を伴うNADPHオキシダーゼp47phoxサブユニットタンパクの発現およびアンギオテンシンAT1受容体タンパク発現の有意な増大を認めた¹²⁾。このことは、糖尿病における心機能異常へのNADPHオキシダーゼ活性(特にNOX2)による酸化ストレスおよびアンギオテンシン受容体シグナルの関与を示唆する。

3. 肥満

レプチンの欠損は肥満を引き起こすことが知られている。生後9週のレプチンノックアウトマウス(体重は正常マウスの約2倍、血糖値は135mg/dl程度だが耐糖能異常はあり)を用いた検討によると、肥満(レプチンノックアウト)マウス心筋細胞では対照マウス心筋細胞に比し、電気刺激による最大収縮率、最大収縮および最大弛緩速度は低下しており、拡張時間は延長していた¹³⁾。これらの研究結果により、肥満によっても心筋の収縮および拡張障害が発生する可能性が示唆された。さらにこの研究では、肥満マウス心筋細胞で、NADPHオキシダーゼgp91phox(NOX2)およびp47phoxサブユニットタンパクの発現の有意な増大を認めた¹³⁾。このことは、肥満における心機能異常へのNADPHオキシダーゼ活性(特にNOX2)の関与を示唆する。

4. 炎症反応(サイトカイン血症)

生後2.5ヵ月のNOX2ノックアウトマウスを用いた検討によると、NOX2ノックアウトマウスの心筋細胞ではリポポリサッカライド適用4時間後のTNF- α タンパク発現およびスーパーオキシド産生が、対照マウス心筋細胞におけるそれぞれのレベルに比し有意に低下していた¹⁴⁾。さらに、対照マウスでは、リポポリサッカライド腹腔内投与24時間後の心収縮力、最大収縮および最大弛緩速度(ランゲンドルフ法)は低下していたが、NOX2ノックアウ

トマウスではこれらを認めなかった¹⁴⁾。これらの研究結果により、感染およびサイトカインによる心筋の収縮および拡張障害にNOX2を介する酸化ストレスが関与する可能性が示唆された。

5. 加齢

生後26～28ヵ月の高齢マウスの心筋細胞では、p47phoxタンパク発現が若年マウス(生後5～6ヵ月)心筋細胞に比し有意に増大していた¹⁵⁾。さらに、高齢マウス心筋細胞では若年マウス心筋細胞に比し、電気刺激による収縮に際しての拡張時間のみ延長していた¹⁵⁾。これらの研究結果により、加齢により心筋の拡張障害が発生する機序へのNOX2の関与が示唆された。

V 臨床で用いる薬剤と心臓の酸化ストレス制御

現在までのところ、心臓のNADPHオキシダーゼ活性を含む酸化ストレスを制御可能な麻酔薬以外の臨床使用薬剤として、スタチン、アンギオテンシンII受容体拮抗薬あるいはペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体作用薬などがあげられる。

1. スタチン

3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reductase阻害剤であるスタチンは、コレステロール合成抑制作用をもち、現在、臨床で頻繁に使用されている高コレステロール血症治療薬の一つである。この薬剤には多面形質性効果(pleiotropic effects)があることが知られており、スタチンが、虚血性心疾患あるいは脳障害を抑制したり、心筋細胞の酸化ストレスを軽減したりする作用が指摘されている¹⁶⁾。拡張型心筋症あるいは虚血性心疾患により心臓移植を受けた患者の摘出心筋細胞の細胞膜分画では、p47phoxおよびrac1タンパクの発現が、心疾患をもたない臓器ドナー(なんらかの理由で心臓移植には使用されなかった心臓で検討)の心筋細胞に比し有意に増大していた¹⁷⁾。さらに、三枝病変により冠動脈バイパス手術を受ける正常心機能の患者24名(対照8名、アトロバスタチン[脂溶性スタチン]

8名およびプラバスタチン[水溶性スタチン] 8名の3群)を対象とし、術前4週間40mg/日のスタチン内服を行った患者と対照患者との比較検討では、スタチン内服で心房筋でのrac1 メッセンジャー RNA 発現およびアンギオテンシンII誘発性NADPH オキシダーゼ活性は有意に低下した¹⁷⁾。これらの研究結果は、ヒト心不全へのNOX2の関与を裏付けたと同時に、スタチン内服が心不全に至る前の心筋の酸化ストレスを軽減し、心不全予防に有効である可能性を示唆するものと考えられる。

2. アンギオテンシンII受容体拮抗薬

高濃度ブドウ糖曝露は、心血管系への酸化ストレスを増大させることが知られている¹⁸⁾。高濃度ブドウ糖(25.5mmol/L)へ24時間曝露したラット心筋細胞では対照細胞(5.5mmol/L)に比し、p47phox タンパク発現が有意に増大、電気刺激による最大収縮速度は低下しており、収縮および拡張時間は延長していた¹⁹⁾。アンギオテンシンII受容体1(AT1)拮抗薬L-158809(10nmol/L)処置は、NADPH オキシダーゼサブユニット発現を抑制すると同時に心筋細胞の収縮弛緩機能異常を改善した¹⁹⁾。これらの研究結果は、AT1受容体の制御がNADPH オキシダーゼを介する酸化ストレスを抑制することにより、心機能の改善に役割を果たす可能性を示唆している。最近、ヒトAT1受容体遺伝子(A1166C)には、3タイプの遺伝子変型(アデニン/アデニン、アデニン/シトシン、シトシン/シトシン)が存在することが明らかになった²⁰⁾。このうち、シトシン/シトシンの遺伝子変型をもつ心不全患者では、血漿中の酸化ストレスマーカーが有意に増大していることが指摘されており²⁰⁾、このような変型をもつ患者では、AT1受容体制御が、心筋酸化ストレスひいては心不全制御に特に大きな役割を果たす可能性がある。AT1受容体拮抗薬が、降圧作用と酸化ストレス制御作用を併せもつということを理解することは、臨床上重要であると考えられる。

3. ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体作用薬

ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体(PPAR)は核ホルモン受容体スーパーファミリーに属し、エネルギーの制御に役割を果たすことが明らかになっている²¹⁾。そのなかでも、PPAR- γ 作用薬は、インスリンによる骨格筋へのブドウ糖取り込みを促進する薬物として知られ、本邦でも、ピオグリタゾンなどが臨床使用されている²¹⁾。われわれは、キサンチンとキサンチンオキシダーゼによる酵素反応でスーパーオキシドを発生させる細胞フリーシステム内で、PPAR- γ 作用薬のスーパーオキシド捕捉作用を明らかにした²²⁾。これらの研究結果は、PPAR- γ 作用薬の酸化ストレス軽減作用を示唆している。しかし、PPAR作用薬投与が、心血管疾患予後に寄与するか否かについては現在議論があり、今後の検討が待たれる²³⁾。

VI 麻酔薬とNADPHオキシダーゼ活性

現在までのところ、臨床使用濃度内の麻酔薬が心筋の酸化ストレスを軽減し、心機能を改善するか否かを明らかにした研究はないのが現状である。

われわれは最近、ラット大動脈で臨床使用濃度内のプロポフォール($3 \times 10^{-7} - 10^{-6}$ mol/L)が、トロンボキサン誘発性のスーパーオキシド産生をp47phox抑制により有意に低下させることを明らかにした²⁴⁾。したがって、少なくとも動物モデルでは、臨床使用濃度内のプロポフォールはNOX2タイプのNADPH オキシダーゼ阻害薬であると考えられる。ここで興味をもたれるのは、臨床使用濃度内のプロポフォールに、はたしてスーパーオキシド捕捉作用があるかどうかという問題である。その質問に答えるために、細胞非存在下での、スーパーオキシド産生に対するプロポフォールの捕捉作用の検討を行った²⁵⁾。キサンチンとキサンチンオキシダーゼの酵素反応で発生するスーパーオキシドに対し、プロポフォール($3 \times 10^{-7} - 10^{-5}$ mol/L)はまったく捕捉作用を示さなかった²⁵⁾。この点については、他の方法論で

の検討が待たれるが、現時点では、臨床使用濃度内のプロポフォールのスーパーオキシド捕捉作用は否定的である。

まとめ

NADPH オキシダーゼ、特に、NOX2サブタイプを介して産生されたスーパーオキシドは、高血圧、糖尿病、肥満、炎症あるいは加齢などさまざまな病態時の心機能異常の発生に大きく関与している。このことは、NADPH オキシダーゼの制御を介した酸化ストレスの軽減が心不全の予防や治療に大きく貢献する可能性を示唆している。臨床使用薬剤のうち、スタチンとAT1受容体拮抗薬は心不全の予防や治療に有用であると考えられるが、PPAR作用薬の心保護効果については議論がある。現時点で、麻酔薬がヒト心臓の酸化ストレスに及ぼす作用については不明な点が多いが、プロポフォールはNADPH オキシダーゼ阻害作用をもつ可能性がある。麻酔薬が酸化ストレスを抑制すれば心機能維持の方向に進み、仮に急性作用であっても麻酔薬が心保護に働く可能性があると考えられる。各種麻酔薬の酸化ストレス制御を介した心臓への作用については今後の研究が待たれる。

参考文献

- 1) Liew CC, Dzau VJ : Molecular genetics and genomics of heart failure. *Nat Rev Genet* 5 : 811-825, 2004
- 2) Mallat Z, Philip I, Lebreton M, et al. : Elevated levels of 8-iso-prostaglandin F2 α in pericardial fluid of patients with heart failure : a potential role for in vivo oxidant stress in ventricular dilatation and progression to heart failure. *Circulation* 97 : 1536-1539, 1998
- 3) 木下浩之 : 血管への酸化ストレスと麻酔薬. *麻酔* 58 : S101-S108, 2009
- 4) Akki A, Zhang M, Murdoch C, et al. : NADPH oxidase signaling and cardiac myocyte function. *J Mol Cell Cardiol* 47 : 15-22, 2009
- 5) Chrissobolis S, Faraci FM : The role of oxidative stress and NADPH oxidase in cerebrovascular disease. *Trends Mol Med* 14 : 495-502, 2008
- 6) Faraci FM : Reactive oxygen species : influence on cerebral vascular tone. *J Appl Physiol* 100 : 739-743, 2006
- 7) 木下浩之 : 酸化ストレスと心不全. *Cardiovasc Anesth* 12 : 77-80, 2008
- 8) Rojas A, Figueroa H, Re L, et al. : Oxidative stress at the vascular wall. Mechanistic and pharmacological aspects. *Arch Med Res* 37 : 436-448, 2006
- 9) 八木秀介, 佐田政隆 : 酸化ストレスと循環器疾患. *循環制御* 29 : 231-235, 2008
- 10) Schulz E, Münzel T : NOX5, a new "radical" player in human atherosclerosis? *J Am Coll Cardiol* 52 : 1810-1812, 2008
- 11) Grieve DJ, Byrne JA, Siva A, et al. : Involvement of the nicotinamide adenosine dinucleotide phosphate oxidase isoform Nox2 in cardiac contractile dysfunction occurring in response to pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 47 : 817-826, 2006
- 12) Wold LE, Ceylan-Isik AF, Fang CX, et al. : Metallothionein alleviates cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetes : role of Ca²⁺ cycling proteins, NADPH oxidase, poly(ADP-Ribose) polymerase and myosin heavy chain isozyme. *Free Radic Biol Med* 40 : 1419-1429, 2006
- 13) Li SY, Yang X, Ceylan-Isik AF, et al. : Cardiac contractile dysfunction in Lep/Lep obesity is accompanied by NADPH oxidase activation, oxidative modification of sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase and myosin heavy chain isozyme switch. *Diabetologia* 49 : 1434-1446, 2006
- 14) Peng T, Lu X, Feng Q : Pivotal role of gp91phox-containing NADH oxidase in lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α expression and myocardial depression. *Circulation* 111 : 1637-1644, 2005
- 15) Yang X, Doser TA, Fang CX, et al. : Metallothionein prolongs survival and antagonizes senescence-associated cardiomyocyte diastolic dysfunction : role of oxidative stress. *FASEB J* 20 : 1024-1026, 2006
- 16) Takemoto M, Node K, Nakagami H, et al. : Statins as antioxidant therapy for preventing cardiac myocyte hypertrophy. *J Clin Invest* 108 : 1429-1437, 2001
- 17) Maack C, Kartes T, Kilter H, et al. : Oxygen free radical release in human failing myocardium is associated with increased activity of rac1-GTPase and represents a target for statin treatment. *Circulation* 108 : 1567-1574, 2003
- 18) Kinoshita H, Matsuda N, Kaba H, et al. : Roles of phosphatidylinositol 3-kinase-Akt and NADPH oxidase in adenosine 5'-triphosphate-sensitive K⁺ channel func-

- tion impaired by high glucose in the human artery. *Hypertension* 52 : 507-513, 2008
- 19) Privratsky JR, Wold LE, Sowers JR, et al. : AT1 blockade prevents glucose-induced cardiac dysfunction in ventricular myocytes : role of the AT1 receptor and NADPH oxidase. *Hypertension* 42 : 206-212, 2003
 - 20) Cameron VA, Mocatta TJ, Pilbrow AP, et al. : Angiotensin type-1 receptor A1166C gene polymorphism correlates with oxidative stress levels in human heart failure. *Hypertension* 47 : 1155-1161, 2006
 - 21) Alarcón de la Lastra C, Sánchez-Fidalgo S, Villegas I, et al. : New pharmacological perspectives and therapeutic potential of PPAR- γ agonists. *Curr Pharm Des* 10 : 3505-3524, 2004
 - 22) Kinoshita H, Azma T, Iranami H, et al. : Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonists restore impaired vasorelaxation via ATP-sensitive K⁺ channels by high glucose. *J Pharmacol Exp Ther* 318 : 312-318, 2006
 - 23) Henry RR, Lincoff AM, Mudaliar S, et al. : Effect of the dual peroxisome proliferator-activated receptor- α/γ agonist aleglitazar on risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes (SYNCHRONY) : a phase II, randomised, dose-ranging study. *Lancet* 374 : 126-135, 2009
 - 24) Haba M, Kinoshita H, Matsuda N, et al. : The beneficial effect of propofol on arterial adenosine triphosphate-sensitive K⁺ channel function impaired by thromboxane. *Anesthesiology* 111 : 279-286, 2009
 - 25) Hama-Tomioka K, Kinoshita H, Azma T, et al. : The role of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid in cerebral arteriolar constriction and the inhibitory effect of propofol. *Anesth Analg* 109 : 1935-1942, 2009

Organ Protection from Oxidative Stress : a Role of Oxidative Stress in Heart Failure

Hiroyuki KINOSHITA

Department of Anesthesiology, Wakayama Medical University

The detailed mechanisms which cause heart failure have remained unclear. Previous studies demonstrated a correlation between oxidative stress markers and the severity of heart failure, indicating a crucial role of oxidative stress in the pathogenesis of heart failure. Superoxide appears to be one of the reactive oxygen species affecting oxidative stress in the heart. This oxygen-derived free radical is metabolized to hydrogen peroxide via superoxide dismutase (SOD), and hydrogen peroxide is subsequently detoxified into oxygen and water by catalase. It is important to note that superoxide is a precursor of many reactive oxygen species. Recent studies also documented a role of NADPH oxidase in oxidative stress in many organs including the heart. Oxidative stress produced by a relative increase in intracellular levels of superoxide is capable of inducing heart failure as well as cardiac dysfunction, resulting from hypertension, diabetes mellitus, obesity, inflammation and aging. Possible candidates for inhibitors toward cardiac oxidative stress in clinical practice are statins, angiotensin receptor antagonists and/or peroxisome proliferator-activated receptor agonists. However, it is still unclear whether anesthetics can regulate oxidative stress in the heart.

Key Words : Heart failure, Oxidative stress, Superoxide, NADPH oxidase, Statin