

氏名	かわむらまこと 川村真
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第3055号
学位授与の日付	平成19年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科外科系専攻
学位論文題目	Undernutrition In Utero Augments Systolic Blood Pressure and Cardiac Remodeling in Adult Mouse Offspring — Possible Involvement of Local Cardiac Angiotensin System in Developmental Origins of Cardiovascular Disease — (マウスにおける子宮内低栄養は成長後の収縮期血圧上昇と心臓リモデリングを亢進する—発達期に起因する心血管障害の発症における心臓局所アンジオテンシン系の関与—)
論文調査委員	(主査) 教授 中尾一和 教授 野間昭典 教授 米田正始

### 論 文 内 容 の 要 旨

Barker らは、胎児期あるいは新生児期の低栄養状態が成人期における心血管障害発症のリスク因子であるとの仮説を初めて提唱した。その後、多くの疫学的なエビデンスが報告されており、低出生体重児は成長後の心血管障害のハイリスク群であると考えられている。しかし、その具体的なメカニズムは十分に明らかにされておらず、有効な予防戦略は立案されていない。

近年、心臓局所で産生された angiotensin II が AT1 受容体を介して局所ホルモンとして作用することにより心臓リモデリングを促進し、心血管障害のリスク因子形成に中心的な役割を果たすことが明らかとなり、心臓局所の renin-angiotensin system (RAS) と呼ばれている。

そこで今回、胎生期における低栄養環境が心臓局所の RAS にいかなる影響を及ぼすかについて検討することを目的として、マウス動物モデルを用いた基礎的な検討を行った。

妊娠マウスの妊娠後半期に30%の摂餌制限を加えることにより胎仔発育制限モデルを作成し、胎生期低栄養による成長後の心臓リモデリングの形成と局所 RAS の変化について検討した。

母獣に摂餌制限を加えることにより出生した仔マウス(摂餌制限群)は自由摂餌にて出生した対照群に比して約18%の低出生体重であった。これらの仔マウスを通常飼育したところ、生後8週齢では摂餌制限群で有意な収縮期血圧の上昇を認め、この有意な上昇は16週齢においても持続して認められた。生後16週齢になると摂餌制限群では冠動脈周囲線維化や心肥大、心筋細胞の肥大を指標とした心臓リモデリングの亢進も同時に認められた。

次に、胎生18.5日の心臓全体及び生後3, 8, 16週齢の左心室を採取し、angiotensinogen (Ang), angiotensin 変換酵素 (ACE), AT1 受容体 (AT1R), AT2 受容体 (AT2R), endothelin-1 (ET-1), ANP, BNP などの RAS に関連する血管作動性物質の遺伝子発現を Taqman 発光プローブを用いた定量 PCR 法にて比較検討した。その結果、胎生期心臓において摂餌制限群で Ang, ACE ならびに ET-1 遺伝子発現に有意な亢進がみられた。ところが、生後3週齢での左心室では、すべての物質で発現に差は認められなかった。収縮期血圧上昇のみられた生後8週齢においては、摂餌制限群で Ang 遺伝子発現の有意な低下および心保護因子と考えられる AT2 receptor や BNP 遺伝子発現の有意な亢進がみられたが、一方で ET-1 遺伝子発現の有意な亢進もみられ、心臓リモデリングを促進する因子と抑制する因子両者の拮抗した状態とも考えられた。血圧上昇のみならず心リモデリングの亢進を認めた生後16週齢においては、摂餌制限群での Ang 遺伝子発現は有意に亢進し、ET-1 発現の亢進も引き続き認められ、心臓リモデリングを促進させる因子の優位な状態と考えられた。さらに、この生後16週齢の心臓では、angiotensin II と ET-1 の免疫染色性の亢進傾向も認められ、心臓局所の RAS が活性化されていることが強く示唆された。

以上の結果より、胎生期低栄養により生じた成長後の心臓リモデリングの亢進には、血圧上昇のみならず、心臓局所 RAS の活性化が関与している可能性が示された。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、「胎児期あるいは新生児期の低栄養状態が成人期における心血管障害発症のリスク因子である」という Barker 仮説の機序の一端に心臓局所の renin-angiotensin 系が関与しているかを明らかにすることを目的とした。

妊娠マウスの妊娠後半期に30%の摂餌制限を加えることにより、胎仔発育制限モデルを作成した。この仔マウスは、生後8週齢より収縮期血圧の上昇をきたし、生後16週齢には冠動脈周囲線維化の亢進や心肥大、心筋細胞の肥大を指標とした心臓リモデリングの亢進を認めた。また生後16週齢では、心臓における angiotensinogen や endothelin-1 遺伝子の発現が有意に亢進しており、さらに angiotensin II と endothelin-1 の免疫染色性の亢進傾向も同時に認められ、心臓局所の renin-angiotensin 系が活性化されていることが明らかとなった。

すなわち、胎生期低栄養により生じる成長後の心臓リモデリング亢進には心臓局所の renin-angiotensin 系の活性化が関与している可能性が強く示唆された。

以上の研究は、胎生期に起因する心血管障害リスク因子形成機序の一端を明らかにし、周産期医学の進歩に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成19年1月23日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。