

氏名	あ だち ゆういちろう 足 達 雄 一 郎
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	論 医 博 第 1893 号
学位授与の日付	平 成 18 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Angiotensin II type 2 receptor deficiency exacerbates heart failure and reduces survival after acute myocardial infarction in mice. (Angiotensin II type 2受容体欠損マウスにおいて、心筋梗塞後の心不全および生存率の悪化が認められた)
論文調査委員	(主 査) 教 授 北 徹 教 授 米 田 正 始 教 授 武 藤 誠

論 文 内 容 の 要 旨

近年、我が国においても生活習慣病の頻度が増加し、その心血管合併症である虚血性心疾患の患者数も著増している。虚血性心疾患の代表である心筋梗塞において、それが死因となることもある一方、直接死因とならなくてもその後心筋リモデリングが進行すると慢性心不全に陥り日常生活の質が大きく低下するため、その対策の確立が急務である。本研究は心筋梗塞後の心不全および心筋リモデリングの分子機序の一端を明らかにする目的で行われた。心筋梗塞後の心臓においてはレニン-アンジオテンシン系 (RAS) が活性化することが良く知られている。RAS の主要活性分子はアンジオテンシン II (Ang II) であり、Ang II の主作用は Ang II 1 型受容体 (AT1 受容体) を介して行われていると考えられている。臨床診療において、すでに Ang II の生成阻害薬であるアンジオテンシン変換酵素阻害薬あるいは AT1 受容体阻害薬が、心筋梗塞後の心筋リモデリング、心不全への移行に対する改善薬として用いられている。一方、Ang II の受容体として Ang II 2 型受容体 (AT2 受容体) も同定されているが、心筋梗塞後における RAS の AT2 受容体を介した作用に関してはよく知られていない。そこで遺伝的に AT2 受容体を欠損させたマウスに心筋梗塞を作成し、野生型マウスと比較することで、心筋梗塞後の心不全に対する AT2 受容体の役割を検討した。AT2 受容体欠損および野生型マウスを麻酔下に開胸し、8-0 ナイロン糸を用いて左冠動脈を結紮した。シャム群として、左冠動脈を結紮しない群をそれぞれに設けた。心筋梗塞後の AT1 受容体 mRNA 量は両表現型マウスにおいて、心筋梗塞 7 日後に有意に低下した。これに対して AT2 受容体 mRNA 量は野生型マウスにおいて増加した。免疫組織学的検討によって AT2 受容体の発現は梗塞領域および境界領域において認められた。心筋梗塞後 7 日間の生存率は AT2 受容体欠損マウスで野生型に比して有意に低下した (43% vs 67%; $P < 0.05$)。また、心筋梗塞 1 日後における心室の脳性ナトリウム利尿ペプチド mRNA 量は両表現型マウスにおいてそれぞれのシャム群よりも有意に増加していたが、その増加の程度は AT2 受容体欠損マウスのほうが有意に大きかった。同様に、肺重量も心筋梗塞後の AT2 受容体欠損マウスの方が野生型より有意に重く、組織学的検査においても著明な肺鬱血および浸潤細胞増加の兆候を示していた。以上の所見より、AT2 受容体欠損マウスでは心筋梗塞後の心不全が悪化していると考えられた。また、心筋梗塞 2 日後の心エコー測定において、心機能は AT2 受容体欠損マウスでシャム群よりも有意に悪化していた。以上のように、マウスにおいて、AT2 受容体欠損は心筋梗塞後の短期死亡率および心不全の悪化につながる可能性が明らかになった。すなわち、AT2 受容体は心筋梗塞後の心臓において保護的に働いている可能性が示唆された。冒頭で述べたように心筋梗塞の患者に対しては、心筋リモデリングおよび心不全悪化抑制の目的で、すでに多くの AT1 受容体阻害薬が使われている。このとき Ang II による AT2 刺激作用が心保護的に働く可能性が予想されているが、本研究では AT2 受容体欠損マウスを用いて心筋梗塞を作成することによって、直接的に AT2 受容体の心保護作用を証明することが出来た。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では、申請者はアンジオテンシン II 2 型受容体 (AT2) 欠損マウス (AT2KO) に心筋梗塞を作成し、対照の野生型 (FVB) マウス (WT) と比較することにより、心筋梗塞後の心不全進行過程における AT2 の意義を検討した。雌性 8

—12週齢の AT2KO と WT の左冠動脈結紮により心筋梗塞を作成し、梗塞後の生存率、心機能、組織所見、遺伝子発現を比較検討した。心筋梗塞作成後 7 日目までの生存率は AT2KO で WT に比して有意に低下し (37% vs 61%, $p < 0.05$), 死亡した動物では胸水貯留と肺うっ血が見られた。梗塞後 1 日目の肺重量/体重比は AT2KO では WT より有意に大きく (13.3 ± 0.6 mg/g vs 8.3 ± 0.6 mg/g, $p < 0.01$), 組織像では AT2KO にて著明な肺うっ血と浸潤細胞増加が見られた。心筋では梗塞巣の大きさに有意差はなかったが、心エコー検査では AT2KO は WT と比較して左室径短縮率の有意な低下 ($29 \pm 4\%$ vs $37 \pm 4\%$, $p < 0.05$) が認められた。また、心室における BNP mRNA 発現量は WT と比較して AT2KO で明らかに亢進していた。梗塞後の WT では梗塞巣とその辺縁に明らかな AT2 発現の亢進が見られた。以上、AT2KO では WT と比較して梗塞後の心不全がより顕性化して生存率が低下したことより、AT2 を介する心保護作用の存在が証明された。

本研究は遺伝子改変動物を用いて心筋梗塞後の心不全進行に関与する新しい分子機序を明らかにしたものであり、心不全の病態の理解と新たな治療法開発に寄与するものである。

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17年10月27日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたもめである。