

氏名 河野理夏子
 学位(専攻分野) 博士(薬学)
 学位記番号 論薬博第622号
 学位授与の日付 平成12年1月24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 非虚血性心不全におけるエンドセリンの役割に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授市川厚 教授佐治英郎 教授川崎敏祐

論文内容の要旨

エンドセリン(ET)-1は血管収縮、細胞肥大、陽性変力作用など様々な作用を有するペプチドであり、種々の循環器疾患患者でその血中濃度が上昇することが報告されている。特に慢性心不全患者においては、血中ET-1濃度が生命予後の独立した危険因子であり、病態の重症度と良い相関を示すことが明らかにされてきた。よって、ET-1が慢性心不全病態の増悪・進展に関与していることが推察され、ET-1の作用をブロックすることによる病態の改善が期待される。慢性心不全のうち、虚血性の心不全についてはラット冠動脈結紮モデルを用いた実験により、ET_A受容体拮抗薬が病態を改善する可能性が明らかになってきた。しかし一方で、非虚血性の心筋症由来心不全におけるET-1の役割、およびいずれの受容体サブタイプが病態に関与するかについては、これまでに十分な検討がなされていなかった。

著者は、非虚血性心不全の代表的なモデルである心筋症ハムスター(Bio 14.6)を用いた実験により、心筋症由来心不全においてET_A受容体を介するET-1の作用が、心筋肥大ならびに心不全病態の増悪・進展に重要な役割を担っていることを明らかにした。

第一章 ET_A受容体選択的拮抗薬TA-0201の薬理学的性質

慢性病態におけるET-1の役割および受容体サブタイプの解明に必要な、経口投与可能でかつET_A受容体選択的な拮抗薬TA-0201を見出し、その薬理学的な性質について検討した。ET-1結合阻害実験及び摘出組織収縮実験により、TA-0201はET受容体に非常に親和性が高く、またET_A受容体に選択性の高いET拮抗薬であることが明らかになった。また、静脈内投与および経口投与によりbig ET-1による昇圧反応を有意に抑制し、1mg/kgの投与量では8時間を超える抑制作用の持続が認められた。以上より、TA-0201は経口投与可能な強力かつ作用持続の長いET_A受容体選択的拮抗薬であることが示された。

第二章 心筋症ハムスターにおける心不全病態の増悪・進展に対するET-1の役割について

ET-1の非虚血性心不全における役割を明らかにするため、心筋症ハムスターを用いて以下の検討を行った。まず、組織中ET-1産生や血中ET-1濃度の測定のため、ハムスターにおけるET-1の部分クローニングを行い、21アミノ酸残基から成るmatureなET-1はヒト・ラットなど他の種と同一であり、種を超えて保存されていることを明らかにした。次に心筋ET-1産生を測定したところ、心不全期における心筋症ハムスターでは対照正常ハムスターに比べて、心筋でのET-1産生は著明に上昇していた。心筋および血中ET-1濃度は左心室機能と有意な負の相関を示し、ヒトと同様に心筋症ハムスターにおいても心不全の重症度とET-1濃度がよい相関を示すことが明らかになった。ET_A受容体を選択的にブロックするTA-0201の長期投与により、心筋症ハムスターの生存率は著明に改善され、また心機能の低下も抑制された。以上より、心筋症由来の心不全の増悪・進展に産生の亢進したET-1によるET_A受容体の活性化が重要な役割を果たしており、ET_A受容体拮抗薬が虚血性のみならず、非虚血性の心不全に対しても治療効果を示す可能性が示唆された。

第三章 心筋症ハムスターの心肥大におけるET-1の役割について

長期にわたる心臓の肥大はやがて破綻を来たして心拡張から心不全へと移行する。よって、心筋の肥大を抑制することは、心不全への移行の抑制や病態の改善につながると考えられている。そこで、心肥大に対する直接的なET-1の役割を明らか

にする目的で、心肥大の認められない若週齢（5週齢）から心筋症ハムスターにET_A受容体拮抗薬TA-0201を長期投与し、心肥大に及ぼす影響について検討した。心肥大の認められない若週齢では心筋症ハムスターと対照正常ハムスターの間に心筋ET-1産生の差は認められなかった。しかし、心肥大の進展と心不全への移行に伴って心臓におけるET-1産生は増大し、心筋細胞由来のET-1が病態の進展に大きな役割を果たしていることが示唆された。

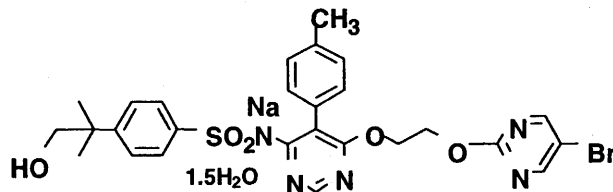
また、ET_A受容体拮抗薬TA-0201の投与により、心筋症ハムスターの心肥大が有意に抑制され、また実際に心筋細胞径の増大も抑制されたことから、心筋症においてもET-1はET_A受容体を介して心筋細胞肥大を引き起こしていることが明らかになった。

以上、ET_A受容体選択的拮抗薬TA-0201を用いた本研究により、非虚血性心不全モデルである心筋症ハムスターにおいて、ET_A受容体を介するET-1の作用は心筋肥大並びに心不全の増悪・進展に重要な役割を担っていることが明らかになった。

虚血性のみならず、非虚血性の心不全においてもET-1が病態の進展に重要な役割を果たしていることを明らかにした本研究は、今後の心不全治療に重要な知見を与えるものである。

参 考

TA-0201



論文審査の結果の要旨

エンドセリン-1 (ET-1) は慢性心不全の増悪・進展に関与していることが推定され、ET-1作用をブロックすることによる病態の改善が期待されている。慢性心不全は虚血性心不全と非虚血性の心筋症由来の心不全とに大別されている。これまでに、前者の虚血性心不全はET_A受容体を介したET-1作用であることが明らかにされており、それに対する拮抗薬も開発されている。しかし、後者の非虚血性心不全は原因が不明であり、その成因に則した治療薬も開発されていない。本論文は、このような現状に鑑み、非虚血性心不全の代表的なモデルである心筋症ハムスター (Bio 14.6) を用いた実験により、心筋症由来心不全におけるET-1受容体サブタイプと心不全病態や心不全の増悪・進展に対するET-1の役割を明らかにしようとするものである。

まず、ET-1の役割および受容体サブタイプの解析に必要な、経口投与が可能でかつ受容体サブタイプ選択的な拮抗薬TA-0201の開発を行い、その薬理学的な諸性質を明らかにした。TA-0201はRoche社のBosentanのスルホンアミド誘導体であるが、Bosentanに比べて受容体親和性が高く、ET_A受容体に対する選択性も高く、また、静脈内投与、経口的投与によりbig ET-1による昇圧反応を強く抑制する拮抗薬であることが判明した。次に、非虚血性心不全でのET-1の役割を解明するため、従来不明であったハムスターのprepro ET-1 cDNAをクローニングし、ET-1の配列を解析した。その結果、ハムスターのET-1はヒト、ラット、イヌ、マウスと同一であることがわかった。さらに、ET-1 cDNAを用いて心筋でのET-1 mRNAの発現を定量し、心不全における心筋でのET-1産生が顕著に増大すること、ET-1濃度と心不全の重症度とは良い相関を示すことが明らかにされた。これらの実験から、心筋症由来の心不全においては、産生の亢進したET-1によるET_A受容体の活性化が重要な役割を果たすことを示唆した。一方、心不全は長期にわたる心臓肥大が誘因因子であると考えられているが、ET-1作用との関係はわかっていなかった。そこで、著者は、心筋症ハムスターにおいて心肥大の進展と心不全への移行にともなう心筋ET-1の産生を測定し、ET-1が心筋細胞で増大すること、また、この増大はET_A受容体阻害剤TA-0201により抑制されることを発見した。

以上、本論文は、ET_A受容体拮抗薬 TA-0201 を開発し、それを用いた非虚血性心不全モデルである心筋症ハムスターにおいて、ET_A受容体を介する ET-1 の作用が心筋肥大ならびに心不全の増悪・進展に重要な役割を担っていることを明らかにした。この知見は、今後の心不全治療に重要な知見を与えるものである。

よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

更に、平成 11 年 12 月 8 日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。