

氏 名	たけ うち ゆう ぞう 竹 内 雄 三
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2382 号
学位授与の日付	平成 13 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	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Endothelin-1 Has a Unique Oxygen-Saving Effect by Increasing Contractile Efficiency in the Isolated Rat Heart (エンドセリン-1 は収縮効率を増加させることにより心筋酸素消費の節約効果を持つ)
論文調査委員	(主 査) 教授 中尾 一 和 教授 米田 正 始 教授 篠山 重 威

論 文 内 容 の 要 旨

【テーマ】

エンドセリン-1 は収縮効率を増加させることにより心筋酸素消費の節約効果を持つ

【背景と目的】

心臓は収縮の際に、ATP という化学的エネルギーから、収縮という機械的エネルギーに変換する。不全心においてはエネルギーの枯渇、利用障害があることが示唆されているが、同時にこの変換効率が改善するとの報告もある。一方、エンドセリン-1 (ET-1) は心不全において、血中濃度が上昇することが示されており、その上昇は血行動態、NYHA クラスあるいは予後と相関しているという。そのため、近年 ET-1 の心不全の病態生理での役割が大きな関心を集めているが、その心筋でのエネルギー代謝に及ぼす役割に関しては殆ど明らかになっていない。

エンドセリン-1 が心臓のエネルギー代謝、特に収縮の効率に及ぼす効果を明らかにするために、心筋酸素消費量 [VO₂]-圧容積面積 [PVA] 関係を用いて検討した。

【方法】

ラット摘出等量冠灌流心を用い、経時的に等容左室圧 (LVP)、冠灌流圧 (CPP)、心筋酸素消費 (VO₂) を測定した。対照群 (Ca²⁺=1.2mM)、ET-1 (1nM) 投与群、冠灌流液中の Ca²⁺ 増加群 (2.0mM)、nitric oxide synthase 拮抗薬 (NOARG 100μM) 投与群、ETA 受容体拮抗薬 (S-0139 100nM)+ET-1 投与群、ETB 受容体拮抗薬 (BQ-788 100nM)+ET-1 投与群、Na⁺/H⁺ 交換体阻害薬 (DMA 1μM)+ET-1 投与群 (各 n=6) において、薬物投与前後に左室内容積を階段状に変化させることにより、左室の圧容積関係を求め、E_{max} (左室収縮性)、収縮効率 (VO₂-PVA 関係の勾配の逆数) の変化を調べた。

【結果】

1) ET-1 投与開始30分後に E_{max} は48±16%増加した (from 504±84 to 748±126mmHg·g·mL⁻¹, p<0.01)。2) ET-1投与後 VO₂-PVA 関係は上方に偏位し、VO₂ 切片は24±12%増加した (from 463±71 to 576±77mL O₂·beat⁻¹·g⁻¹, p<0.01)。一方で VO₂-PVA 関係の傾きは減少し、収縮効率は増加した (from 46±5% to 56±5%, p<0.01)。3) 冠灌流液中の Ca²⁺ 増加により、E_{max} は ET-1 と同様に増加したが、収縮効率は変化しなかった。NOARG にて CPP は ET-1 と同様に上昇したが、収縮効率は不変であった。4) ETA 受容体拮抗薬の前投与により ET-1 による収縮効率、E_{max} の増加作用は共に抑制されたが、ETB 受容体拮抗薬の前投与ではいずれも抑制されなかった。Na⁺/H⁺ 交換体阻害薬の前投与により E_{max} の増加作用は抑制されたが、収縮効率の増加を抑制することはできなかった。

【考察】

本研究において、ET-1 は ET_A 受容体を介して強心作用を発揮すると同時に、収縮効率を増加させることが初めて示された。前者は Na⁺/H⁺ 交換体を介し酸素浪費効果に働くが、後者は同交換体を介さず酸素節約効果に働く。この酸素節

約効果は他の強心薬や昇圧物質には認められない特異な作用でありエネルギー利用が障害された不全心筋の代償機構として作用している可能性がある。本研究においては、収縮効率を改善する経路としてET_A受容体以下は明らかにされず今後の重要な課題と考えられた。しかしながら病的心において、エネルギー変換効率を制御することが新たな治療ターゲットとなる可能性を示唆した。

論文審査の結果の要旨

心臓は収縮の際に、ATPという化学的エネルギーから、収縮という機械的エネルギーに変換するが、この変換効率（収縮効率）の病態生理学的意義は不明である。エンドセリン-1（ET-1）はラット摘出冠灌流心においてET_A受容体を介して強心作用を発揮すると同時に、収縮効率を増加させることが示された。前者はNa⁺/H⁺交換体を介し、他の強心薬と同様にVO₂-PVA関係のVO₂切片を増加させ酸素浪費効果に働く。後者は他の強心薬や昇圧物質には認められない特異な作用であり、Na⁺/H⁺交換体を介さず酸素節約効果に働く。スタン心筋や不全心筋において収縮効率の変容をきたすことが報告されているが、収縮効率を変化させうる薬剤や生理活性物質は未だ知られておらず、ET-1の収縮効率増加作用は新たな発見である。また、収縮効率を変化させる細胞内経路の存在が示唆されたことで、直接的に左室心筋のエネルギー変換効率を制御することが病的心の新たな治療ターゲットとなる可能性を示した。

以上の研究はET-1が左室心筋において収縮効率を改善することを示したのみならず、エネルギー変換効率を制御することが、病的心の新たな治療法となる可能性を示唆するものと考えられる。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。尚、本学位授与申請者は、平成13年2月26日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。