

氏 名	たけ なか ひろ ゆき 竹 中 洋 幸
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3125 号
学位授与の日付	平 成 19 年 5 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	Angiotensin II, oxidative Stress, and extracellular matrix degradation during transition to LV failure in rats with hypertension (ラット高血圧モデルの心不全移行におけるアンギオテンシンⅡ、酸化ストレス、細胞外マトリックス破綻の関わり)
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 尾 一 和 教 授 淀 井 淳 司 教 授 松 田 道 行

論 文 内 容 の 要 旨

局所アンギオテンシンⅡ (AngⅡ) が心室リモデリングにおいて重要な役割を果たしており、その作用の一部は酸化ストレス (ROS) 活性化を介すると報告されている。一方、心室リモデリングにおいて心筋細胞外マトリックス (ECM) 破綻が大きく関わることも示されている。しかしながら、局所 AngⅡ の心筋 ECM 破綻への関わり方については明確にされていない。

そこで高血圧性求心性左室肥大から左室リモデリングへの典型的な移行が観察されるダールラット心不全モデルを用いて、AngⅡ 受容体阻害薬を慢性投与し、左室リモデリングに対する効果を心筋 ECM と ROS の変容の観点より評価した。

うっ血性心不全で死亡に至るまでの生存期間は、AngⅡ 受容体阻害薬投与群 (ARB 群; $n=15$, 23.20 ± 3.93 週) でコントロール群 (CHF 群; $n=20$, 16.67 ± 1.55 週) に比べて有意に延長された。左室リモデリング期 (RM 期: 生後第 17 週) のエコー所見は、CHF 群 ($n=8$) で著明な左室拡大 (左室径: 6.78 ± 0.68 mm) と収縮低下 (%FS: 46.3 ± 10.7 %) を認めたが、ARB 群 ($n=8$) では両者とも保持され、リモデリングが抑制されていた (左室径: 5.94 ± 0.53 mm、%FS: 59.4 ± 7.4 %)。心筋 ECM を電子顕微鏡で観察、その線維密度を定量評価したところ、LVH 期に比べて CHF 群 RM 期で著明に減少・過疎化していた (collagen fiber area: 1.02 ± 0.06 %) が、ARB 群 RM 期はそれに比較し、ECM 構造が維持されていた (4.62 ± 0.82 %)。また、心筋組織の MMP-2 活性は LVH 期 (11.7 ± 3.9 ng/ml) に比べて CHF 群 RM 期で増加していた (17.1 ± 5.2 ng/ml) が、ARB 群 RM 期はそれに比較し抑制されていた (12.6 ± 3.8 ng/ml)。MMP-2、MMP-9 の RNA 量を定量的 real time RT-PCR で評価したが両者とも LVH 期に比べて CHF 群 RM 期で増加していたが、ARB 群 RM 期はそれに比較し両者とも抑制されていた。

一方、心筋組織 ROS の評価目的で 4-hydroxy-2-nonenal (HNE), 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) の免疫染色を施行したが、両者の発現とも LVH 期に比べて CHF 群 RM 期で増加し、ARB 群 RM 期はそれに比較し明らかに抑制されていた。thiobarbituric acid reactive substances 定量評価でも LVH 期 (10.07 ± 2.96 nmol/g) に比べて CHF 群 RM 期で増加したが (20.08 ± 5.78 nmol/g)、ARB 群 RM 期はそれに比較し抑制されていた (11.75 ± 1.13 nmol/g)。ROS 産生系の NADPH oxidase の gp91, p47 component を western blot で評価したが、同様に LVH 期に比べて CHF 群 RM 期で増加していたが、ARB 群 RM 期はそれに比較し抑制されていた。また、ROS シグナルの下流にある NF κ B の活性状態を評価したところ LVH 期に比べて CHF 群 RM 期で活性化がみられた (LVH 期比: 2.74 ± 0.25 倍) が、ARB 群 RM 期はそれに比較し抑制されていた (1.45 ± 0.37 倍)。

以上の結果から、高血圧性左室リモデリングの過程で、局所 AngⅡ の活性化は MMP の活性化による心筋 ECM 破綻を惹き起こし、その過程に少なくとも部分的には NADPH オキシダーゼによる酸化ストレスの増加とそれに引き続く NF κ B の活性化が介することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

局所アンギオテンシンⅡ (AngⅡ) は左室リモデリング (RM) において重要な役割を果たしているが心筋細胞外マトリックス (ECM) 破綻との関わりは明確でない。

今回、高血圧による RM の過程が明瞭に観察されるダールラット心不全モデルにおいて、AngⅡ 受容体阻害薬 (ARB) を慢性投与し、局所 AngⅡ と ECM 破綻の関連を検討した。

うっ血性心不全で死亡に至るまでの生存期間はコントロール群 (CONT、n=20) に比べて ARB 投与群 (ARB、n=15) で有意に延長された。脳期のエコー所見は、CONT で著明な左室拡大と収縮低下を認めたが、ARB で両者とも有意に保持された。電顕での心筋 ECM 微細構造は CONT で著明に過疎化していたが、ARB で維持された。心筋組織 MMP-2 活性、MMP-2・MMP-9RNA 量はすべて CONT で増加、ARB はそれに比し有意に抑制された。

免疫組織染色による酸化ストレス反応物、NADPH オキシダーゼの gp91、p47 のタンパク量、NFκB 活性等はすべて CONT で増加、ARB はそれに比し有意に抑制された。

以上より高血圧性 RM 過程で局所 AngⅡ 活性化は MMP 活性化による心筋 ECM 破綻を惹き起こし、心不全へと至る。その過程には、少なくとも部分的には NADPH オキシダーゼによる酸化ストレス増加とそれに続く NFκB 活性化を介することが示唆された。

以上の研究は心不全病態の解明に貢献し、臨床における心不全治療・管理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 3 月 7 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。