

氏 名	なかにし みち お
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2974 号
学位授与の日付	平 成 18 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	Role of Natriuretic Peptide Receptor Guanylyl Cyclase - A in Myocardial Infarction Evaluated Using Genetically Engineered Mice (心筋梗塞におけるナトリウム利尿ペプチド受容体 Guanylyl Cyclase-A の役割 - 遺伝子操作マウスを用いた検討)
論文調査委員	(主 査) 教 授 米 田 正 始 教 授 鍋 島 陽 一 教 授 野 間 昭 典

論 文 内 容 の 要 旨

ナトリウム利尿ペプチドファミリーの ANP・BNP は、それぞれ主に心房・心室にて産生され、ナトリウム利尿作用、血管拡張作用、レニン・アンジオテンシン系及び交感神経系抑制作用を有する。うっ血性心不全症例において血中 ANP・BNP 濃度が重症度を反映して上昇するが、特に血中 BNP 濃度は心不全の診断、予後予測、治療効果判定に有効であり、また心不全の治療薬として ANP・BNP の投与が有効であることが知られている。急性心筋梗塞後においても血中 ANP・BNP 濃度は上昇するが、心筋梗塞後の予後や慢性期左室リモデリングにおける役割は明らかでない。本研究では、ANP・BNP の共通の受容体である A 型ナトリウム利尿ペプチド受容体(GC-A)の遺伝子欠損マウスを用いて、心筋梗塞後のナトリウム利尿ペプチドの意義を検討した。

8～10週齢雄の GC-A 欠損マウス及び野生型マウスに対して左冠動脈を結紮し、梗塞サイズが両群で同等となるよう心筋梗塞を作製した。術後4週まで予後を観察したところ、GC-A 欠損マウスの生存率は野生型マウスに比べ有意に低値であった(GC-A 欠損マウス27.3% vs. 野生型マウス70.3%; $P<0.0005$)。死因を心不全・心破裂・原因不明の3群に分類したところ、GC-A 欠損マウスの予後悪化は梗塞後1週間以内の急性心不全死亡の増加によるものであった。また急性期において、野生型マウスと比較し、GC-A 欠損マウスでは尿量・ナトリウム排泄量の有意な減少、心筋 ANP・BNP 遺伝子発現の有意な上昇、さらに心筋 TGF- β 1・Type I Collagen 遺伝子発現の有意な上昇がみられた。慢性期の梗塞4週後にて左室リモデリングを比較したところ、野生型マウスと比較し、GC-A 欠損マウスにおいて心肥大反応・心筋線維化の増強、左室壁運動の増悪を認めた。

ナトリウム利尿ペプチドはレニン・アンジオテンシン系抑制作用を有することが知られているため、次に A 型ナトリウム利尿ペプチド受容体とアンジオテンシン II type Ia 受容体の両受容体を欠損させたダブルノックアウトマウスに対して心筋梗塞を作製し、GC-A 欠損マウスでみられた急性心不全と慢性期左室リモデリングの悪化におけるレニン・アンジオテンシン系の関与を検討した。GC-A 欠損マウスと比較し、ダブルノックアウトマウスでは急性心不全の死亡率改善を認めず、慢性期の心肥大反応の改善も認めなかったが、慢性期の心筋線維化は著明に改善し、GC-A 欠損マウスでの心筋線維化増強におけるレニン・アンジオテンシン系の関与が示された。

本研究により、ナトリウム利尿ペプチドファミリーの ANP・BNP は、心筋梗塞後の急性心不全と慢性期左室リモデリングを抑制することが示された。その機序として、体液量調節やレニン・アンジオテンシン系抑制作用が示唆された。この結果はナトリウム利尿ペプチドの、心筋梗塞後の急性期及び慢性期における病態生理的意義を示し、治療応用の有効性を示唆するものと考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究で申請者は、ナトリウム利尿ペプチドである ANP と BNP の共通の受容体である A 型ナトリウム利尿ペプチド受

容体(GC-A)の遺伝子欠損マウスを用いて、心筋梗塞におけるナトリウム利尿ペプチドの意義を検討した。

GC-A 欠損マウス及び野生型マウスに心筋梗塞を作製したところ、GC-A 欠損マウスにおいて急性心不全による死亡が増加し、梗塞 4 週後までの生存率は野生型マウスの70%に対して、GC-A 欠損マウスは27%と有意に減少した。急性期において、GC-A 欠損マウスでは野生型マウスに比べ、尿量・ナトリウム排泄量の有意な減少、心筋における ANP, BNP, TGF- β 1, Type I Collagen 遺伝子発現の有意な増加を認めた。慢性期においては、GC-A 欠損マウスでは心肥大と心筋線維化の増強、左室壁運動の増悪を認めた。

GC-A とアンジオテンシン II type Ia 受容体の両受容体欠損マウスに心筋梗塞を作製したところ、GC-A 単独欠損マウスで認められた慢性期の心筋線維化の増強は著明に減少し、レニン・アンジオテンシン系の関与が示された。

以上、本研究はナトリウム利尿ペプチドが、心筋梗塞後の急性心不全と慢性期の左室リモデリングを抑制することを示したものであり、心筋梗塞における病態生理の解明に貢献し新しい臨床応用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18年2月16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のである。