

|             |                                                                                                                                                                    |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名         | つね よし ひろ し<br>恒 吉 裕 史                                                                                                                                              |
| 学位(専攻分野)    | 博 士 (医 学)                                                                                                                                                          |
| 学 位 記 番 号   | 医 博 第 2850 号                                                                                                                                                       |
| 学位授与の日付     | 平 成 17 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 外 科 系 専 攻                                                                                                                                                |
| 学 位 論 文 題 目 | Atrial Natriuretic Peptide (ANP) Helps Prevent Late Remodeling<br>after Left Ventricular Aneurysm Repair<br>(ラット虚血性心筋症モデルの左室形成術後遠隔期リモデリングに対する心<br>房性 Na 利尿ペプチドの効果) |
| 論文調査委員      | (主 査)<br>教 授 福 田 和 彦      教 授 乾      賢 一      教 授 野 間 昭 典                                                                                                          |

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 緒言

重症虚血性心筋症や拡張型心筋症に対して、心臓移植以外の代替治療として左室形成術が注目されている。我々は現在までにラットにおける虚血性心筋症モデルを用いた左室形成術（LVR）では、遠隔期に左室リモデリングのため左室機能が悪化し、それに対して ACE 阻害剤が術後の左室機能維持に有効であることを報告してきた。一方、心房性 Na 利尿ペプチド（ANP）は、利尿作用と血管拡張作用を合わせ持つ心不全治療薬であるが、近年レニン・アンギオテンシン系の抑制効果も有すると報告されており、今回我々は、術直後より静脈内投与が可能である ANP が左室形成術後の左室リモデリング抑制に有効であるかを検討した。

#### 方法

SD ラットを全身麻酔下に左冠状動脈を結紮して心筋梗塞を作成。この4週間後に前壁に左室瘤を伴った虚血性心筋症モデルが完成し、再び全身麻酔下に、LVR 手術を行った。手術は、左室瘤の左右の辺縁をブレジェット付き 5-0 プロリン糸で、瘤を挟み込み縫縮した。その後、2群に分け、ANP 投与群（LVR+A 群：n=15）では動物用小型ポンプを皮下に埋め込み頸静脈より ANP（Carperitide）を 10 $\mu$ g/h で4週間静脈内持続投与を行った。LVR 単独群（LVR 群：n=15）では、同様の手技にて生理食塩水を投与した。LVR 後は、毎週血圧測定とエコーで心機能を評価し、4週間後に心臓カテーテルを行い左室拡張末期圧（LVEDP）、Ees 等を測定した。また左室心筋中の BNP, TGF- $\beta$ , SERCA2 の mRNA 発現量と、ACE 活性を測定した。組織学的評価として心筋中の fibrosis の割合を計測した。

#### 結果

心エコー上、LVR 単独群では左室内腔の再拡大を認めたが、LVR+A 群で左室再拡大は有意に抑制されており、心カテーテルでも、LVR+A 群で LVEDP が有意に低値（10 $\pm$ 4 vs 18 $\pm$ 6,  $p$ <0.05）であり、Ees も有意に高値（0.34 $\pm$ 0.2 vs 0.19 $\pm$ 0.11,  $P$ <0.05）であった。心筋組織内 m-RNA 発現量は、BNP と TGF- $\beta$  が LVR+A 群で有意に抑制されていたが、心筋肥大のマーカーである SERCA2 に有意差はなかった。ACE 活性は LVR+A 群で有意に低値であった。組織学的には、LVR+A 群で左室心筋中の fibrosis が有意に抑制されていた。

#### 結論

ANP は左室形成術後の BNP, TGF- $\beta$  の上昇を抑制し、心筋 fibrosis の減少及び心機能の維持が認められ遠隔期の左室リモデリング抑制に有用である。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では、ラットの虚血性心筋症モデルを用いて左室形成術（LVR）を行い、心房性 Na 利尿ペプチド（ANP）の遠隔期左室リモデリング抑制効果を検討した。冠状動脈の結紮による虚血性心筋症モデルを作成し LVR 手術を行った。2群

に分け、ANP 投与群では ANP (Carperitide) を  $10\mu\text{g/h}$  で 4 週間静脈内持続投与を行った。LVR 単独群では、生理食塩水を投与した。LVR 術後 4 週目の心臓エコー上、LVR 単独群では左室内腔の再拡大を認めたが、ANP 投与群では有意に抑制されており、心臓カテーテル検査でも、ANP 投与群で左室拡張末期圧 (LVEDP) や、心収縮機能の指標となる Ees (End-systolic elastance)、心拡張能の指標である tau (Time constant of LV relaxation) が LVR 単独群と比べて優れていた。心筋組織内 m-RNA 発現量は、BNP と TGF- $\beta$ 1 が ANP 投与群で有意に抑制されており、病理組織的にも心筋中の fibrosis が有意に少なかった。LVR 後の ANP 投与は TGF- $\beta$ 1 の発現を抑え、fibrosis を抑制することにより左室リモデリングを予防していると思われる。

以上の研究は、LVR 手術時に問題となる遠隔期左室リモデリングを ANP の投与で予防しうることを示し、重症心不全患者に対する LVR 手術の治療成績向上に寄与すると考えられる。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値のあるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成17年2月14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。