

氏 名	かね みつ ひ で お
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2973 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 外 科 系 専 攻
学位論文題目	Chymase Inhibition Prevents Cardiac Fibrosis and Dysfunction After Myocardial Infarction in Rats (キマーゼ阻害薬による心筋梗塞後の心臓繊維化および心機能増悪予防効果)
論文調査委員	(主 査) 教 授 鍋 島 陽 一 教 授 野 間 昭 典 教 授 真 鍋 俊 明

論 文 内 容 の 要 旨

【緒言】 Transforming growth factor (TGF)- β は局所産生されるサイトカインの一つで組織繊維化の大きな刺激因子の一つである。心臓における TGF- β の発現は心筋肥大の過程においてだけでなく、心筋梗塞後においても増加することが知られている。心筋症例においては心筋繊維化領域において肥満細胞が増加しており、この心臓における肥満細胞の増加が心筋組織での繊維芽細胞の増加に関与することが示唆されている。キマーゼは肥満細胞に含まれるセリン・プロテアーゼである。ヒトのキマーゼはアンジオテンシン I をアンジオテンシン II に変換し、また TGF- β を活性化することが知られている。アンジオテンシン II はアンジオテンシン受容体を介して TGF- β 発現を誘導することが知られているが、キマーゼ由来の TGF- β 産生が心臓の繊維化に寄与するかどうかは良く知られていない。キマーゼの作用機序には種差があることが知られており、ヒトやイヌのキマーゼはアンジオテンシン II を産生するだけでなく TGF- β を活性化させるが、ラットキマーゼは TGF- β を活性化させるが、アンジオテンシン II は産生しない。そこで心筋梗塞後におけるキマーゼ依存性の TGF- β 活性化の影響を調べるべく、ラット心筋梗塞後のキマーゼ阻害薬の効果を調べた。

【方法】 気管内挿管・全身麻酔下に左開胸した後、ラット心冠動脈（左前下行枝を結紮し、心筋梗塞を作成した。心筋梗塞作成後翌日生存したラットを2群；キマーゼ阻害薬投与群（C-I）は 10mg/kg 体重/日のキマーゼ阻害薬を4週間混餌にて与え、対照群（Ve）は通常の餌を与えた。心筋梗塞作成後1週間毎心エコー検査を行い、4 週後カテーテル検査を行い、その後心筋繊維化及び遺伝子発現を調べた。

【結果】 心筋梗塞作成4週間後、左室拡張末期径には差が無かったものの、キマーゼ阻害薬は拡張能（左室拡張末期圧 C-I: 6.0 ± 1.5 vs. Ve: 10.0 ± 3.1 mmHg, $p < 0.05$ ）の悪化を防いだ。また対照群の非梗塞領域心筋のキマーゼ活性は有意に上昇したが、キマーゼ阻害薬投与群のキマーゼ活性は抑制された。組織所見でも心筋間質の繊維化を抑制し、TGF- β 、コラーゲン I および III の mRNA 発現を減少させた。

【結論】 キマーゼ依存性の TGF- β 活性化は心筋梗塞後の心筋繊維化および心機能悪化に重要な役割を果たしていると思われる。キマーゼ阻害薬はラット心筋梗塞後の心臓繊維化、心機能低下を緩和した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

心筋梗塞（MI）後の心臓リモデリング（梗塞部位の心臓壁厚の低下および左室拡張といった梗塞後の機能維持のための代償性構造変化）に対しレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が重要な役割を果たし、アンジオテンシン転換酵素阻害剤（ACE-I）やアンジオテンシン I 受容体拮抗剤（ARB）が心筋梗塞後の患者の予後を改善させたことは良く知られている。レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系においてはアンジオテンシン II（Ang II）がその中心的役割を果たしているが、その Ang II 生成経路として ACE 系以外の系のキマーゼ経路が知られている。近年キマーゼ阻害剤が開発され、キマーゼ系の意義を調べる実験が可能になってきた。

今回の実験ではキマーゼ阻害薬を用いてラット心筋梗塞後のキマーゼ阻害の意義を調べる研究を行った。

ラット心冠動脈前下行枝結紮翌日よりキマーゼ阻害薬投与群，無治療群，正常群（開胸操作のみ）に分け，1週間ごとに心エコー検査，4週後にカテーテル検査を行った。キマーゼ阻害薬投与群は無治療群に比べ心機能の悪化，及び心筋線維化を抑制した（左室拡張末期圧：キマーゼ阻害薬使用群 6 ± 1.5 ，無治療群 $10.0 \pm 3.1 \text{ mmHg}$ ）。

以上よりキマーゼ阻害薬は心筋梗塞後の患者予後を改善させる可能性が示された。

以上の研究は心臓におけるキマーゼ系の意義の解明に貢献し，心不全治療の薬物治療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試問を受け，合格と認められたものである。