



Angiotensin AT1 receptor-mediated attenuation of cardiac hypertrophy due to volume overload : involvement of endothelin

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 石江, 政行 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1493

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 216号	学位授与年月日	平成 7年 9月 8日
氏 名	石 江 政 行		
論文題目	<p>Angiotensin AT₁ receptor-mediated attenuation of cardiac hypertrophy due to volume overload : involvement of endothelin (アンジオテンシン H1 型受容体を介する容量負荷心肥大の抑制 : エンドセリンの関与)</p>		

博士(医学) 石 江 政 行

論文題目

Angiotensin AT₁ receptor-mediated attenuation of cardiac hypertrophy due to volume overload : involvement of endothelin

(アンジオテンシンⅡ 1型受容体を介する容量負荷心肥大の抑制 : エンドセリンの関与)

論文の内容の要旨

【目的】心肥大は種々の負荷に対する心筋の代償的反応であるが、過度の肥大は虚血性心疾患や不整脈の発生の誘因となっている。圧負荷に拠る心肥大形成にはレニン・アンジオテンシン系や交感神経系などの種々の因子の関与が指摘されているが、容量負荷心肥大形成に関与する内因性因子については未だ不明な点が多い。本研究では容量負荷心肥大形成モデルの一つである大動脈弁閉鎖不全 (AI) ラットを用いて、細胞の肥大を誘導することが知られているアンジオテンシンⅡ (AngⅡ) の左心室肥大への関与について調べた。さらにAngⅡの作用にはその直接作用に加えて、AngⅡにより誘導されそれ自身も心肥大に関与するとされるエンドセリン-1 (ET-1) を介する間接的作用が含まれる可能性についても検討した。

【方法】Wistar系雄性ラット (体重270-290g) を用い、右頸動脈より挿入したポリエチレンカテーテルにより大動脈弁を破壊してAIラットを作成した。偽手術群をコントロール群として、AT₁受容体選択的 AngⅡ拮抗薬であるロサルタンを術後二週間経口投与 (10mg/kg) し、二週間後に血圧及び左心室重量を測定し非投与群と比較し、左心室中のAngⅡ及びET-1の含量を測定した。また血漿中のAngⅡ含量についても測定した。これとは別に、AIラット作成1、3、7、14ならびに28日後にそれぞれを屠殺採血し、左心室中のAngⅡ及びET-1の含量について測定した。この際、一部のラットについては、血漿中のET-1濃度も測定した。さらに、浸透圧ミニポンプを用いてET_A受容体選択的ET-1拮抗薬FR139317をAI群に術後二週間投与し (10mg/kg/day) 心肥大形成に対する抑制効果を検討した。

【結果】術後二週間後での左心室重量は、AI群では偽手術群に比べて有意に増加しており、心肥大の形成を認めた。ロサルタン処置によりAI群での左心室重量はAI群に比べ有意に減少していたが、血圧には変化は認められなかった。これらの結果から、容量負荷心肥大の形成にはAT₁受容体を介して内因性のAngⅡが関与している可能性が示唆されたが、肥大の程度と左心室及び血漿中のAngⅡ量との間に明確な相関は見られなかった。これに対し左心室中のET-1濃度は、AI群では偽手術群に比べて有意に増加していた。ロサルタン処置により左心室中のET-1濃度は有意に減少し、左心室重量と左心室中のET-1濃度との間には有意な正の相関が見られた。次に肥大形成の過程における左心室中のAngⅡ及びET-1の濃度について調べたところ、AI群では左心室重量の増加につれて左心室中のET-1濃度も上昇し両者の間には良好な正の相関が見られたが、AngⅡ濃度に関してはこのような関係は見られなかった。またAI群での血漿中のET-1濃度は、左心室の場合とは異なる挙動を示し、左心室重量との間に相関は見られなかった。さらに、ET-1拮抗薬の投与によりAI群での左心室重量は有意に減少した。

【考察】大動脈弁破壊に基づく容量負荷による左心室肥大の形成においては、内因性のAngⅡの関与が考えられていたが、AngⅡ拮抗薬のみならずET-1拮抗薬によっても左心室肥大が抑制され左心室中のET-1濃度が減少したことや、左心室重量と左心室中ET-1濃度との間に良好な正の相関が見ら

れたこと等から、Ang II はそれ自身の直接的作用に加え、ET-1 との相互作用を介して心肥大の形成に関与していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

心肥大は虚血性心疾患や不整脈の危険因子の一つであり、心肥大の形成機構を解明することの意義は大きい。圧負荷に拠る心肥大形成にはアンジオテンシン II (Ang II) やエンドセリン-1 (ET-1) などの関与が指摘されているが、容量負荷による心肥大についての報告は少ない。本論文は容量負荷心肥大形成モデルの一つである大動脈弁閉鎖不全 (AI) ラットを用いて、Ang II 及び ET-1 の受容体拮抗薬の左心室肥大に対する効果並びに肥大形成過程での左心室中の Ang II と ET-1 の濃度変化について測定し、容量負荷心肥大形成に関与する内因性因子について検討したものである。

AI ラットにおける左心室中の ET-1 含量は左心室肥大の進展とともに有意に増加していたが、Ang II 含量については有為な変化を認めなかった。左心室肥大は AT₁ 受容体選択的 Ang II 拮抗薬 (Losartan) 及び ET_A 受容体選択的 ET-1 拮抗薬の投与により有為に抑制された。この際、左心室中の ET-1 含量は Losartan 投与により有為に減少した。以上の結果から、容量負荷による心肥大の形成には内因性の Ang II 及び ET-1 がそれぞれ AT₁ 及び ET_A 受容体を介して autocrine / paracrine 的に関与しており、Ang II の作用の一部には AT₁ 受容体を介した左心室での ET-1 含量の増加も関与していると推論している。

本研究は容量負荷による心肥大の形成に関与する内因性因子について解析したものであり、心肥大におけるこれらの因子の病態生理学的役割を明らかにしたのみならず、今後の診療において重要な示唆を与えるものとして高く評価された。

申請者の発表に対し、次のような質疑が行われた。

- 1) 弁を破壊する時に用いたカテーテルはどのようなものか
- 2) AI ラット作成時の死亡率はどれくらいか
- 3) 実験終了後弁の破壊を確認しているか
- 4) モデル作成の成功率はどれくらいか
- 5) 大動脈閉鎖不全症の患者では収縮期血圧は上昇しているがこのモデルではどうか
- 6) 長期間での動物の死亡率はどうか
- 7) 心拍出量は測定してあるか
- 8) 拡張期血圧の低下は長期間持続するか
- 9) Losartan の用量はどのように決定したか
- 10) 使用した ET-1 拮抗薬は経口投与でも有効か
- 11) ミニポンプからの薬物の溶出は一定か
- 12) 使用した動物数は少なくないか
- 13) 心筋内の Ang II 含量の変化と ET-1 含量の変化の関連をどのように説明するか
- 14) Losartan の投与量を増加すると ET-1 含量はさらに低下するか
- 15) 心筋の ET-1 含量の増加には他の要因が考えられないか
- 16) ET-1 含量の変化は mRNA 量の変化によるものか
- 17) 心筋の Ang II 含量と ET-1 含量との間に相関が見られるか
- 18) Losartan と ET-1 拮抗薬で併用効果は見られるか

19) 心肥大が形成された後では薬物の効果は見られるか

20) Ang IIがET-1の生成を促進するのはどの時期か

21) 心房と心室のET-1含量の違いについて

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題も十分理解しており、博士（医学）の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 橋 本 久 邦

副査 副学長 山 崎 昇 副査 教授 吉 見 輝 也

副査 助教授 鮫 島 道 和 副査 助教授 林 秀 晴