

Title	A Novel Heart Failure Mice Model of Hypertensive Heart Disease by Angiotensin II Infusion, Nephrectomy, and Salt Loading
Author(s)	塚本, 泰正
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34326
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name	塚本 泰正
論文題名 Title	A Novel Heart Failure Mice Model of Hypertensive Heart Disease by Angiotensin II Infusion, Nephrectomy, and Salt Loading (アンジオテンシンII負荷、片側腎臓摘出、食塩負荷による新規心不全発症・高血圧性心疾患マウスモデル)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>高血圧性心疾患(HHD)ではしばしば心肥大から心不全を発症するが、心不全発症に関わる機序については依然不明な点が多い。</p> <p>動物疾患モデルは新しい治療の開発や病態の解明に寄与してきた。しかしながらマウスにおいては、作成が容易で安定した表現型の、かつ高血圧性心疾患患者の病態を強く反映した心不全発症HHDマウスモデルは確立していない。アンジオテンシンII(Ang II)は高血圧、心肥大や心線維化の亢進を引き起こすことが知られているが、高用量のAng IIをC57BL6マウスに長期投与しても、左室肥大を呈するものの心不全は発症しない。</p> <p>動物モデルにおいて片側腎摘出後、高血圧や食塩負荷などの要因が加わることにより、腎機能障害が進行するという報告があり、高血圧患者において慢性腎臓病(CKD)の合併は心不全発症と関連する。また、食塩の多量摂取は高血圧や心血管イベントの危険因子となり、体内へのナトリウム・水分貯留は前負荷を増大させ心不全発症の一因となる。</p> <p>本研究ではAng II投与、片腎摘、食塩負荷による新しい心不全発症HHDマウスモデルを確立することを目的とした。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>8週齢C57BL6マウスにAng II (1.2mg/kg/day)投与のみを行った群(AT群)、Ang II投与に片腎摘のみを追加した群(AN群)、Ang II投与に食塩負荷を追加した群(AS群)、Ang IIに片腎摘と食塩負荷の両方を加えた群(ANS群)および正常対照群の5群を作成し、表現型の比較検討を行った。処置後6週においてAT、AN、AS、ANS群の4群で正常対照群に比して同等の血圧上昇がみられた。左室肥大の指標である心エコーでの左室壁厚、左室重量、左室心筋細胞面積はAT、AN、AS、ANS群で正常対照群に比べて同等に上昇していた。このうちANS群のみで著明なエコーでの左室内径短縮率低下および左室径拡大、左室組織の線維化亢進を呈しており、肺重量の増加がみられた。またANS群では正常対照群に比べ、カテテル検査で左室拡張末期圧の上昇、positive dP/dtの低下およびTauの延長がみられ、術後4週における心筋組織ステイフネス定数も増加していた。これらの結果から、ANS群では著明な左室収縮機能障害および拡張機能障害を呈し、うっ血性心不全を発症していると考えられた。ANSマウスモデルは、術後6週で高頻度に再現性よく心不全を発症し、有用な心不全発症HHDモデルとなりうると考えられた。AN群、ANS群では血清クレアチニン上昇を認め、腎機能障害を呈していると考えられた。また、4-HNE免疫染色でANS群左室組織は他群に比して強く濃染され、強い酸化ストレスがかかっていることが示唆された。食塩感受性高血圧発症、心筋内の酸化ストレスや心筋障害に関与するRac1の活性を各群の心筋組織で評価したところ、ANS群でRac1活性亢進がみられ、これが酸化ストレスの一因であると考えられた。Ang II投与による圧負荷および心肥大、Ang IIに片腎摘を加えたことでおきる腎機能障害および食塩負荷に起因する体液貯留による容量負荷、Ang IIに片腎摘と食塩負荷を追加することでおきる心臓でのRac1活性亢進、酸化ストレスおよび強い線維化などがANSマウスにおける心不全発症の一因になっていると考えられた。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>Ang II投与、片腎摘、食塩負荷による新しい心不全発症HHDモデルを作成した。このモデルはHHDにおける、心肥大から心不全発症の病態解明や、心不全に対する新しい治療法の開発などに有用なモデルとなりうると考えられた。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 塚本 泰正

	(職)	氏名
論文審査担当者	主査	大阪大学教授 金倉 謙
	副査	大阪大学教授 奥本 宏実
	副査	大阪大学教授 岡部 伸亨

論文審査の結果の要旨

高血圧性心疾患で心不全発症に関わる機序については依然不明な点が多いが、その一因として有用なマウスの心不全発症高血圧性心疾患モデルが不十分であることがあげられる。

本論文は血圧を上昇させる物質であるAngiotensin II投与に片側の腎臓摘出、食塩負荷を加え、新しい心不全発症高血圧性心疾患モデルマウスを開発したものである。本モデルは心不全の評価を組織重量、心エコー、カテーテル検査、組織染色、遺伝子発現レベルで行い、心不全を発症する要因の考察も加えて心不全発症高血圧性心疾患マウスモデルとして適切であることを示した。

このモデルは作成が簡便で安定した表現型であること、および高頻度に心不全を発症することなどといった点で従来のモデルに比べて有用な心不全発症HHDマウスモデルであり、今後心不全の病態解明や新しい治療法の開発などに有用であると考えられる。

以上より、本論文は博士課程の学位の授与に値すると考える。