

Title	Chronic administration of angiotensin II receptor antagonist, TCV-116, in cardiomyopathic hamsters
Author(s)	中村, 文昭
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/39432
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名	中村文昭
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 12579 号
学位授与年月日	平成8年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Chronic administration of angiotensin II receptor antagonist, TC V-116, in cardiomyopathic hamsters (心筋症ハムスターにおけるアンジオテンシンII受容体拮抗薬TC V-116の心不全改善効果)
論文審査委員	(主査) 教授 荻原 俊男 (副査) 教授 井上 通敏 教授 矢内原千鶴子

論文内容の要旨

【目的】

うっ血性心不全の患者では、交感神経系、レニン-アンジオテンシン(RA)系が代償的に賦活化され、これらが過度に働くと病態悪化の一因となる。アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬によるRA系の阻害は心不全を改善するが、その作用はRA系に特異的ではない。近年、RA系に特異的であるレニン阻害薬やアンジオテンシン(Ang) II type-1受容体(AT1)拮抗薬が開発された。本研究では、心不全におけるRA系の直接的役割を明らかにするため心組織にAng IIレセプターを有することが確認されている心不全モデル動物、心筋症ハムスター(UM-X7.1)に非ペプチド性AT1拮抗薬であるTC V-116(TC V)を8週間慢性投与し、その心機能への効果を検討した。また、RA系は心組織内にも存在することが証明されており、その役割についてもあわせて検討した。

【方法】

対象は12週齢の雄性UM-X7.1(n=38)、およびその対照である同週齢のゴールデンハムスター(GS, n=38)で、各々2群にわけVehicle(0.5%アラビアゴム)あるいはTC V(10mg/kg/day)を毎朝経口投与した。8週後、一部のハムスター(各群n=6~8)は、心臓・胸部大動脈を単離、心臓はランゲンドルフ法で灌流圧増加(60~120cmH₂O)に対する心収縮の反応性を、大動脈は等尺収縮によりAng II、ノルエピネフリン(10⁻¹⁰~10⁻⁶M)に対する反応性を検討した。また、一部のハムスター(各群n=6~8)は断頭にて採血、血漿アンジオテンシン(Ang) IIを測定し、心尖部よりヘパリン加生理食塩水で灌流、血液を洗浄後心臓・大動脈を摘出し、組織Ang IIを測定した。光学顕微鏡による心組織も検討した(マッソントリクローム染色)。

【結果】

血中および心組織Ang IIは、心筋症ハムスターで正常ハムスターに比し有意に高値であった。心重量は心筋症ハムスターでは正常ハムスターに比し有意に高値で、TC V-116投与により減少した。大動脈のAng II、ノルエピネフリンに対する収縮反応は、心筋症ハムスター・正常ハムスターで差はなく、TC V投与でも変化はなかった。心臓の灌流圧増加に対する左室圧(LVP)・左室+dP/dtmax(LV+dP/dtmax)の反応は、心筋症ハムスターで有意に低く、TC Vの投与で著明に改善された(ΔLVP24.3±3.2vs. 10.5±1.9mmHg, p<0.05, ΔLV+dP/dtmax 328±25vs. 138±22mmHg/sec, p<0.05)。組織学的には心筋症ハムスターで細胞融解・心筋肥大が認められ、TC V投与により改善傾向がみられた。

【総括】

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬による心機能改善効果は、心筋症ハムスターの心不全においてレニン-アンジオテンシン系の亢進が重要な役割をはたすことを示唆するものである。またアンジオテンシンⅡ受容体(ATⅠ)拮抗薬は心不全治療に有効であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究は、遺伝的に心不全を発症する心筋性ハムスターを用い、このモデルの心不全におけるレニン-アンジオテンシン系の役割を検討したものである。

本モデルでは血中および心・組織レニン-アンジオテンシン系が活性化されていること、この増加したアンジオテンシンⅡが心重量増加、心機能低下など心不全の病態に重要な役割をはたしていることをアンジオテンシン受容体拮抗薬を投与することにより明らかにしている。

本研究により、心筋症ハムスターの心不全の機序が明らかにされ、アンジオテンシン受容体拮抗薬の心不全治療に対する有用性が示唆されたことにより、本研究は学位の授与に値すると考える。