



Title	Chronic administration of angiotensin II receptor antagonist, TCV-116, in cardiomyopathic hamsters
Author(s)	中村, 文昭
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39432">https://hdl.handle.net/11094/39432</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名	なかむらふみあき 中村文昭
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 5 7 9 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, T C 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 T C 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 (R A) 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 (A C E) 阻害薬による R A 系の阻害は心不全を改善するが、その作用は R A 系に特異的ではない。近年、R A 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 (A T 1) 拮抗薬が開発された。本研究では、心不全における R A 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 (U M-X 7.1) に非ペプチド性 A T 1 拮抗薬である T C V-116 (T C 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、R A 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 U M-X 7.1 (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 (G S, n=38) で、各々 2 群にわけ Vehicle (0.5% アラビアゴム) あるいは T C 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 (60~120cmH<sub>2</sub>O) 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<sup>-10</sup>~10<sup>-6</sup>M) 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、T C 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、T C 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 (L V P)・左室+dP/dtmax (L V+dP/dtmax) の反応は、心筋症ハムスターで有意に低く、T C V の投与で著明に改善された (△LVP 24.3±3.2 vs. 10.5±1.9mmHg, p<0.05, △LV+dP/dtmax 328±25 vs. 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、T C 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。