The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Potential Contribution of a Novel Anti-fibrotic Factor, Hepatocyte Growth Factor, to Prevention of Myocardial Fibrosis by Angiotensin II Blockade in Cardiomyopathic Hamster
Author(s)	谷山, 義明
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42848
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【55】

氏　　名	谷山義明（たにやまよしあき）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　15687　号
学位授与年月日	平成12年8月7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	Potential Contribution of a Novel Anti-fibrotic Factor, Hepatocyte Growth Factor, to Prevention of Myocardial Fibrosis by Angiotensin II Blockade in Cardiomyopathic Hamster. （心筋症ハムスターに対するアンジオテンシンII阻害による心筋線維化抑制効果に肝細胞増殖因子（HGF）が関与している）
論文審査委員	（主査） 教授　荻原　俊男 （副査） 教授　堀　正二　　教授　中村　敏一

論文内容の要旨

〔目的〕

HGFは肝細胞の最も強力な増殖因子であり、さらに他の臓器においても臓器保護作用や各種の器官の発生にも大きく関わっていることが明らかにされた増殖因子である。一方、HGFの抗線維化作用としては、肺や肝臓において線維化抑制作用が報告されているものの、その作用機序は未だ明らかではない。一方、心臓においてもHGF systemが存在することが報告されておりHGFが心臓における線維化、抗線維化になんらかの関与をおよぼしている可能性が考えられる。

本研究では心筋症ハムスターを用いて、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）・アンジオテンシン受容体拮抗薬（AT1R）を投与し、その心筋線維化抑制効果の有無を病理学的に検討するとともに、局所でのHGFの変化を測定した。さらには、コラーゲンI、II、IIIなどの細胞外マトリックスの分解系であるMatrix Metalloprotease-1（MMP-1）、urokinase type plasminogen activator（uPA）および産生系であるTGF-βについてHGFの作用を検討した。

〔方法〕

（in vivo）心筋の線維化が組織学的に発生し始めると考えられている生後第12週齢の心筋症ハムスター（Bio14.6）に、vehicle、ACEI（temocapril；20mg/kg）、AT1R（CS-866；10mg/kg）を8週間連続投与した。コントロールとして同週齢のgolden syrian hamsterを使用した。第20週時での心組織HGF及びcollagen IIImRNAをノーザンブロット法にて、HGF蛋白量をEIA法にて測定し、心筋線維化はHE染色後、画像解析にて定量化した。

（in vitro）ヒト線維芽細胞にHGF（100ng/ml）を添加2日後にMMP－1、uPA、の蛋白量をEIA法にて測定した。また、アンジオテンシンII及びHGF（10、100ng/ml）刺激下で2日後のMMP－1活性を測定した。さらにヒト線維芽細胞及びラット心筋線維芽細胞をもちいてアンジオテンシンIIとHGF（10, 100ng/ml）刺激下で2日後のTGF-βの蛋白量をEIA法にて、TGF-βmRNAをノーザンブロット法にて測定した。

〔成績〕

1．両薬剤とも、対照群に比し全体に対する心筋線維化面積は有意に減少していた（$p<0.01$）。正常ハムスターに比して有意に減少している（$p<0.01$）心組織中HGFmRNA及びHGF蛋白は、両薬剤投与にて有意に増加した（$p<0.01$）。一方、正常ハムスターに比して有意に増加している（$p<0.01$）心組織コラーゲンIIImRNAは、両薬

剤投与に有意に減少した（p<0.01）。

2．　ヒト線維芽細胞にてHGF（100ng/ml）を刺激下にMMP-1、uPAの蛋白量は有意に増加した（p<0.01）。また、アンジオテンシンⅡにて有意に低下した（p<0.01）MMP-1活性はHGF添加にて濃度依存的に有意に拮抗的に作用した（p<0.01）。

3．　ヒト線維芽細胞及びラット心筋線維芽細胞にて、HGF刺激にてTGF-bの蛋白量は有意に低下し（p<0.01）、アンジオテンシンⅡにて有意に増加した（p<0.01）TGF-bmRNAはHGF添加にて有意に低下した（p<0.01）。

〔総括〕

ACE阻害阻害薬投与群及びアンジオテシシン受容体拮抗薬投与群は、明らかに心筋症ハムスターの心筋線維化抑制効果を認めた。心筋症ハムスターでは心組織中のHGFが対照と比して低下していたが、両薬剤を投与することによって心組織中のHGFに蛋白、メッセージレベルで増加がみられた。このことから、心筋症ハムスターの心筋障害は心組織中のHGFの減少による影響を受けている可能性が考えられた。また、両薬剤による心筋保護作用はそれによる降圧作用だけではなく、心組織でのHGFの増加による抗線維化が関与している可能性が示唆された。一方、HGFの抗線維化作用の機序として、線維芽細胞において融解系としてMMP-1、uPAの増加作用および産生系としてTGF-β抑制作用が明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

心筋症への心筋障害改善効果としてアンジオテンシン変換酵素薬（ACEⅠ）の心筋線維化抑制効果が報告されているもののアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（AT1R）については未だ不明である。本研究では、心筋症ハムスターにACEⅠやAT1Rを投与し心筋線維化抑制作用を確認し、両薬剤とも心組織中に抗線維化作用の報告されている肝細胞増殖因子（HGF）が蛋白及びメッセージレベルで有意に増加したことを確認した。またこの際、collagenⅢのmRNAが有意に減少しており、両薬剤による線維化抑制は心組織中のcollagen Ⅲの減少がその一因であるとしている。これらの結果から両薬剤による線維化抑制作用はHGFの抗線維化抑制作用を介している可能性が示唆されるが、申請者はさらにHGFの抗線維化作用についても検討している。ヒト線維芽細胞及びラット心筋線維芽細胞を用いて両細胞にHGF受容体が存在することを確認した後にHGFによりコラーゲン融解系であるmatrix metalloproteases-1やurokinase type plasminogen activatorが増加し、コラーゲン生産系であるTGF-βを抑制することを突き止めている。

これらの結果は今後の心不全の病態解明に対する重要な情報であり、学位論文に値する。