Osaka University Knowledge Archive

Title	The Antioxidant N-2-Mercaptopropionyl Glycine Attenuates Left Ventricular Hypertrophy in vivo Murine Pressure-Overload Model
Author(s)	森田, 孝
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43705
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【54】

氏　　名	森田　孝（もりた　たかし）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　16851　号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科分子病態医学専攻
学位論文名	The Antioxidant N-2-Mercaptopropionyl Glycine Attenuates Left Ventricular Hypertrophy *in vivo* Murine Pressure-Overload Model （マウスの圧負荷心肥大モデルを用いた抗酸化物質 N-2-mercaptopropionyl glycine の心肥大抑制効果に関する検討）
論文審査委員	（主査） 教授　多田　道彦 （副査） 教授　松田　暉　　教授　谷口　直之

論文内容の要旨

【目的】

心肥大は、種々の細胞外刺激に反応して生じる適応現象であると考えられている。心肥大の形成過程においては、細胞外刺激によって細胞内情報伝達系が活性化され、その結果心筋収縮蛋白質の増加や肥大に伴う特徴的な遺伝子発現などを認めるようになる。心肥大反応そのものは代償機転と考えられるが、心肥大は心臓疾患の独立した危険因子であり、心血管死のリスクを有意に増加させることが疫学的な検討からわかっている。心肥大の分子機構の詳細な理解によって、革新的でより効果的な治療法や予防法を開発できる可能性がある。

多くの細胞種においてストレス反応における細胞内情報伝達分子として活性酸素種（reactive oxygen species: ROS）が作用していることが明らかになっている。また近年、マウスやラットの心筋細胞を用いた実験によって、心筋細胞の肥大に ROS が関与していることもわかってきた。本研究では、in vivo の系において ROS の心肥大への関与を明らかにするために、マウスの圧負荷心肥大モデルを用いて、抗酸化剤の投与が心肥大形成に及ぼす影響を検討した。

【方法】

1．C57/BL6系統の10週齢の雄マウスを用いて、胸部大動脈縮窄（transverse thoracic aorta constriction: TAC）モデルを作成し圧負荷による心肥大を誘導した。TAC の1週間後、左右の総頚動脈の動脈圧を測定すると共に、心重量（heart weight: HW）、左心重量（left ventricular weight: LVW）、脛骨長（tibial length: TL）などを測定した。

2．無作為化したマウスに対して、N-2-mercaptopropionyl glycine（MPG）（100mg/kg）、または対照群として同量のリン酸緩衝生理的食塩水（phosphate buffered saline: PBS）を1日に2回、1週間、腹腔内に投与した。

3．左心室より抽出した RNA を用いて、ラットの heme oxygenase-1（HO-1）および atrial natriuretic factor（ANF）の cDNA 断片をプローブとしたノザンブロット解析を行った。

4．脂質過酸化反応の指標として、左心室組織の malonaldehyde（MDA）量を測定した。

5．細胞内の抗酸化活性を評価するために、superoxide dismutase（SOD）、glutathione peroxidase（GSHPx）、

catalase の活性を測定した。

【成績】

1．TAC によって HW、LVW の増加および脛骨長で補正した HW/TL、LVW/TL の増加を認めた。この増加は MPG 投与によって抑制された。MPG 投与の有無によって心拍数や体重などに差を認めなかった。
2．TAC 群では、心肥大のマーカー遺伝子である ANF mRNA の発現が認められたが、MPG 投与によって抑制された。
3．圧負荷によって肥大した心筋組織において、酸化還元状態の指標となる HO-1の発現が増加していたが、MPG 投与群ではその発現が抑制されていた。
4．酸化ストレスの指標として測定した心臓組織の MDA 量は TAC によって増加していたが、MPG 投与により抑制された。
5．抗酸化酵素のうち、SOD と GSHPx の活性は TAC により増大していたが、catalase の活性は変化がなかった。また MPG の投与は SOD と GSHPx の活性の増大に影響を与えなかった。

【総括】

1．圧負荷による心肥大に伴う心重量の増加や ANF mRNA の発現が、MPG により抑制されたことから、抗酸化物質が心肥大を抑制することがわかった。
2．TAC により肥大した心筋組織においては ROS の産生が亢進しており、酸化ストレスが増大していたが、これらは MPG 投与によって抑制された。
3．MPG は SOD や GHSPx などの抗酸化酵素の活性には影響を与えなかった。

以上のことから、マウスの圧負荷心肥大モデルにおいては酸化ストレスが亢進しており、心肥大の進展に重要な役割を果たしていること、および抗酸化物質が心肥大を抑制することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

ラット新生仔心筋細胞を用いた実験において、G蛋白質共役受容体刺激によって活性酸素種依存性に心筋細胞肥大が誘導されることが報告されていた。しかしながら、in vivo における肥大形成に活性酸素種がどう関わっているかについては、全く明らかにされていなかった。

本研究では、マウスにおける心肥大研究に近年頻用されている胸部大動脈縮窄モデル（transverse aortic constriction: TAC）を作成し、抗酸化物質（N-2-mercaptopropionyl glycine: MPG）を用いて、心肥大形成に及ぼす活性酸素種の役割を in vivo で検討した。TAC によって、heme oxygenase-1（HO-1）mRNA 発現が増強し、脂質過酸化が亢進したことから、圧負荷心筋組織内では活性酸素種の産生が亢進していることが明らかになった。また TAC 後 1 週間で生じる心臓重量の増大と肥大の分子マーカーである atrial natriuretic factor（ANF）mRNA 発現の増強が MPG 投与によって抑制されたことから、産生の亢進した活性酸素種を消去することによって心肥大が抑制されることも明らかになった。心肥大は心血管死の独立した危険因子であり、その全容解明が待たれるところである。

本研究の結果は、心肥大の病態形成の解明と革新的な治療法や予防法の開発につながる重要な知見であり、学位の授与に値すると考えられる。