The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Renin Angiotensin System-Dependent Hypertrophy as a Contributor to Heart Failure in Hypertensive Rats : Different Characterisitics from Renin Angiotensin System-Independent Hypertrophy
Author(s)	Sakata, Yasushi
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/43739
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【87】

氏　　名	坂　田　泰　史（さかた　やすし）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　16884　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 医学系研究科生体統合医学専攻
学　位　論　文　名	Renin Angiotensin System-Dependent Hypertrophy as a Contributor to Heart Failure in Hypertensive Rats: Different Characteristics from Renin Angiotensin System-Independent Hypertropphy. （高血圧性心不全発症におけるレニン・アンジオテンシン系の関与：心肥大・心不全進行過程からの検討）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　武田　　裕 （副査） 教　授　堀　　正二　　教　授　多田　道彦

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

心肥大は、初期においては慢性圧負荷に対する適応機序であるが、病期が進むに連れ心機能を悪化させ、心不全への移行を招く。多くの動物実験、臨床試験から、心肥大形成、心不全発症に、レニン・アンジオテンシン系（RAS）が何らかの関与をしていると考えられてきた。しかし、最近、アンジオテンシンⅡタイプ1受容体（AT_1R）欠損マウスでも圧負荷により心肥大が形成されるなど、心肥大形成にRASが必ずしも不可欠ではないことが示され、RASが心肥大、心不全進行にどのように関与しているかは依然不明である。本研究では、高血圧性拡張不全モデルに対し血圧を低下させない量のAT_1R遮断薬を慢性投与し、心機能・心形態、他の神経体液性因子の経時的変化を検討することにより、心肥大・心不全進行の形成過程におけるRASの関与を明らかにすることを目的とする。

【方法】

高血圧性拡張不全モデルである、7週齢より8％高食塩食で飼育したダール食塩感受性ラットを、血圧を下げない量のAT_1R遮断薬（candesartan cilexitil: 1 mg/kg/day）を8週齢から経口投与する群（CAND（＋）群）、投与しない群（CAND（－）群）に分けた。同ラットを0.3％普通食塩食で飼育したものを正常血圧群（N群）として用いた。心機能・心形態を心臓超音波法にて経時的に観察した。心不全期（19週齢）においては、心機能を詳細に検討するため心カテーテル法を施行した。また、代償性肥大期（13週齢）、心不全期（19週齢）の各ステージにおいて、心肥大・線維化の程度を組織学的・生化学的に検討した。さらに、RAS、エンドセリン（ET）系の左室における活性化の指標としてアンジオテンシン変換酵素（ACE）、preproET-1、ET type A/B receptor mRNAをrealtime quantitative RT-PCR法にて計測した。

【成績】（数値はmean±SE, *p<.05 vs N, †p<.05 vs CAND（－））

代償性肥大期（13週齢）：CAND（－）群、CAND（＋）群ともにN群に比し、同程度の心重量の増加を認めた（gravitational LV mass index, N:2.0±0.2, CAND（－）:3.3±0.1*, CAND（＋）:3.2±0.2*mg/g）。しかし、CAND（－）群で認められた明らかな求心性のリモデリング変化がCAND（＋）群にて軽減されていた（relative wall thickness:N:29±1, CAND（－）:61±4*, CAND（＋）:44±1*†％）。この時期では、preproET-1、ET type

A/B receptor mRNA は 3 群にて差がなかったものの、ACE mRNA は CAND（－）群で軽度ながら有意に上昇していた。

心不全期（19週齢）：CAND（－）群では、代償性肥大期以降も心重量増加が進行し、血管周囲・間質での線維化の出現も認められた。結果として左室コンプライアンスが低下、左室拡張末期圧（LVEDP）が上昇し、肺うっ血を伴う心不全へ移行していった。ATR 遮断薬の投与により、代償性肥大期後の心重量増加（gravitational LV mass index, N:2.2±0.2, CAND（－）:4.0±0.1*, CAND（＋）:3.3±0.2*†mg/g)、線維化（area of fibrosis, N:2.0±0.4, CAND（－）:7.5±1.3*, CAND（＋）:3.7±0.6*†mg/g）はともに抑制され、左室コンプライアンス低下や心不全への移行が防止された（LVEDP, N:9±1, CAND（－）:19±2*, CAND（＋）:7±2*†mmHg)。CAND（－）群では、ACE mRNA、さらに preproET-1、ET type A/B receptor mRNA の著明な上昇が認められたが、AT_1R の遮断によりそれらの発現は有意に抑制された。

【総括】

血圧を低下させない量の AT_1R 遮断薬の投与は、圧負荷に対する代償性肥大を抑制しなかったが、引き続いて生じる過度の不必要な肥大、心室線維化を阻止し、心不全への移行を防いだ。この際に ET-1の遺伝子発現も抑制していた。我々の結果は、RAS が、血圧上昇に応ずるために初期に生じる必要な代償性左室重量増加には不可欠ではなく、心不全移行をもたらす不利益な構造変化に強く関係していることを示し、その作用の一部が ET 系を介していることを示唆する。ただし、圧負荷に対する代償性の左室重量増加の過程に生じる心筋細胞の形態変化等、質的変化には RAS も関与していると考えられた。以上より、RAS は高血圧性心不全の発症に強く関与しており、その遮断は治療戦略として有用と考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究は、高血圧性心肥大・心不全進行過程におけるレニン・アンジオテンシン系の関与について、動物モデルを用いて検討したものである。

本研究によって、レニン・アンジオテンシン系は高血圧性心不全進行過程において、圧負荷初期では血圧上昇に応ずるために生じる必要な代償性左室重量増加には不可欠ではないが心筋細胞の形態変化等の質的変化に関与していること、代償期から非代償期への移行期には、不必要な心肥大・線維化という心不全移行をもたらす不利益な構造変化に強く関係していることが明らかにされた。また、その作用の一部が ET 系を介していることも同時に示された。

本研究は、レニン・アンジオテンシン系が高血圧性心不全進行過程により関与が違うことを初めて明らかにするものであり、臨床的にもきわめて重要な情報を提供した。よって、学位の授与に十分値すると考えられる。