



Title	Differential activation of matrix metalloproteinases in heart failure with and without ventricular dilatation
Author(s)	西川, 永洋
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43905
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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	にし 西	かわ 川	なが 永	ひろ 洋
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)			
学 位 記 番 号	第 1 7 6 6 4 号			
学 位 授 与 年 月 日	平成 15 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	Differential activation of matrix metalloproteinases in heart failure with and without ventricular dilatation. (不全心では左室拡大の有無によりマトリックス・メタロプロテアーゼが異なった活性状態を呈す)			
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 武 田 裕 (副査) 教 授 堀 正二 教 授 内 山 安 男			

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

心不全は収縮機能低下による心不全 (Systolic heart failure (SHF)) と拡張機能低下による心不全 (Diastolic Heart Failure (DHF)) に分けられる。SHF は左室拡大を伴うが、DHF は左室収縮機能が保たれた左室拡大を伴わない心不全で、最近の疫学調査では心不全症例の 30 から 40% を DHF が占めることが報告されている。日米欧の循環器学会より出された心不全ガイドラインでは、SHF と DHF を異なる病態として扱うよう勧告されているものの、このような異なる表現系にいたる機序の相違、および各々に特異的な治療法はいまだ不明である。

SHF と DHF において、形態的に重要な相違点は左室拡大の有無である。左室拡大は Frank-Starling の法則による心筋細胞の収縮力低下の代償と考えられているが、その進行は予後悪化に深く関係している。左室拡大には細胞外マトリックスのリモデリングが関与しており、拡張型心筋症ないし虚血性心筋症など左室拡大を伴う心移植対象症例から得られた心筋組織では、細胞外マトリックスの分解に寄与する数種類の matrix metalloproteinases (MMPs) の活性が亢進していることが示されている。これらの結果から、MMP は左室拡大に重要な役割を担っており、心不全治療ターゲットの 1 つと考えられている。しかし、左室拡大を伴わない DHF においても細胞外マトリックスの蓄積亢進が起こっており、それに伴い MMP の活性が変化している可能性がある。そうであれば、収縮不全における MMP の活性化が左室拡大の原因とは結論できない。本研究では、DHF と SHF の心不全期における MMP の動態の差異を明らかとし、左室拡大と MMP の関係を検討することを目的とした。

[方 法]

食塩感受性高血圧モデルであるダール食塩感受性ラットを、7 週齢より 8% 高食塩食で飼育した群 (DHF 群) と 8 週齢より 8% 高食塩食で飼育した群 (SHF 群) に分類した。これらは、同じ遺伝的背景でありながら高食塩食の開始時期を変えることで異なる表現系の心不全に至るといふ、我々の研究室で開発しこれまで報告してきたモデルである。対象群として同ラットを 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。血圧・体重の計測は 3 から 4 週ごとに行い、心機能・心形態については、心臓超音波法にて経時的に観察した。DHF 群は 19 週齢の

心不全期に、SHF 群は 26 週齢の心不全期において、心臓超音波法施行後、心臓を取り出し組織学的・生化学的な検討を行った。

[成 績]

DHF 群は 19 週において、SHF 群は 26 週において同程度の肺うっ血を伴う心不全を呈した。両群において左室肥大と線維化の進展を認めた。エコー上、SHF 群では左室拡大とともに左室収縮機能の低下を認めたが、DHF 群では左室拡大や収縮機能低下は認めなかった。両者ともにコラーゲン type I、コラーゲン type III、TIMP-1、TIMP-2 の mRNA 発現は亢進していた。in situ zymography により評価した組織 gelatinase 活性は、DHF 群では左室壁の mid-layer に限定されていたが、SHF 群では左室壁全体に活性亢進を認めた。MMP-2 の活性を in vitro zymography で検討したところ両者で差異を認めず、その分布を免疫染色において検討したところ、両群において MMP-2 は左室壁全体に分布していた。一方、MMP-9 の活性は SHF 群において DHF 群に比し有意に亢進していた。SHF 群では MMP-9 は左室壁全体に分布していたが、DHF 群では左室壁の mid-layer にのみ分布していた。この分布の相違は in situ zymography で認められた組織 gelatinase 活性の分布と一致した。

[総 括]

SHF と DHF において、MMP-2 の発現と活性は明らかな差を認めなかったが、MMP-9 はその発現と活性に差を認め、SHF においてより亢進していた。これまで MMP は左室拡大と強く関連するとされてきたが、今回の検討より MMP-2 は左室拡大の有無に関わらず、線維化の亢進、心不全への移行とともに、その活性は亢進することが示された。一方、MMP-9 の活性亢進は左室拡大と強く関連することが示された。以上より、心不全の予後悪化と関連する左室拡大の予防は、特に MMP-9 の阻害が有効であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、左室拡大・心不全発症過程における matrix metalloproteinases (MMPs) の役割を、収縮不全と拡張不全の 2 つの圧負荷心不全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、MMP-2 は左室拡大の有無に関わらず、線維化の亢進、心不全への移行とともに、その活性は亢進することが明らかにされた。また、左室拡大のある収縮不全において、MMP-9 活性分布がとくに亢進しその組織内分布が組織 gelatinase 分布と一致していたことから、MMP-9 の活性亢進が左室拡大進行と強く関連すると考えられた。

本研究は、心不全発症過程において MMP も種類によって果たす役割が異なり、左室拡大には MMP-9 が強く関連することを初めて明らかにするものであり、今後の心不全治療において重要な情報を提供した。よって、学位の授与に値すると考えられる。