Osaka University Knowledge Archive

Title	Angiotensin II type 1 and endothelin type A receptor antagonists modulate the extracellular matrix regulatory system differently in diastolic heart failure
Author(s)	吉田, 純一
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45256
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

【22】

氏　　名	吉田純一（よしだ じゅんいち）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　18450　号
学位授与年月日	平成16年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科情報伝達医学専攻
学位論文名	Angiotensin II type 1 and endothelin type A receptor antagonists modulate the extracellular matrix regulatory system differently in diastolic heart failure **（拡張不全におけるアンジオテンシンⅡタイプⅠ受容体拮抗薬とエンドセリンタイプA受容体拮抗薬の細胞外マトリクス制御機序の差違）**
論文審査委員	（主査） 教授　堀　正二 （副査） 教授　宮坂　昌之　　教授　荻原　俊男

論文内容の要旨

〔目　　的〕

左室収縮力が保たれるにもかかわらず心不全を発症する症例が心不全の約40%を占めると報告され、その基礎疾患として高血圧を認めることが多く臨床上、重要視されている。このような症例では左室弛緩能の低下、心筋スティフネスの増大による左室拡張能障害が心不全発症の原因と考えられている。我々はダール食塩感受性高血圧ラットに7週齢より高食塩負荷を行うことにより、高血圧発症後、代償性肥大期を経て約20週齢に左室収縮機能を保ちながら拡張機能障害により心不全を発症することを見出し、現在唯一利用可能な拡張不全（DHF）モデルを確立した。DHFモデルを用いたこれまでの検討において、拡張機能障害による心不全の発症には、左室弛緩能の増悪よりも心筋スティフネスの増大の影響が強いことを報告した。In vitroでの検討において、レニンアンジオテンシン（RA）系やその下流に位置するエンドセリン（ET）系の活性化により心肥大が引き起こされることが報告されていることから、アンジオテンシン受容体拮抗薬やエンドセリン受容体拮抗薬が拡張不全治療効果を有するかを検討し、これらの薬剤投与が左室拡張機能を改善し、拡張不全治療効果を有することを報告してきた。しかし、拡張機能障害による心不全発症に重要な心筋スティフネスの増大に寄与する左室線維化などの細胞外マトリックス（ECM）に対するこれらの薬剤効果、その機序は不明である。そこで本研究では、ダール食塩感受性ラットのDHFモデルを用い、アンジオテンシンⅡタイプⅠ受容体拮抗薬とエンドセリンタイプA受容体拮抗薬のECM制御機構に対する影響を検討した。

〔方　　法〕

7週齢より8%高食塩食負荷したダール食塩感受性ラットを、8週齢からのアンジオテンシンⅡtype1受容体拮抗薬（ARB）（Candesartan Cilexitil、1 mg/kg/day）投与群、エンドセリンtypeA受容体拮抗薬（ETB）（TA-0201、0.3 mg/kg/day）投与群、無投薬群に分け、正常食塩食正常血圧ラットとの間で心不全期の20週齢にて1）血行動態・心機能評価（経内頚動脈的心カテーテル法）、2）左室線維化の評価・心筋組織での遺伝子発現（sacrifice後組織を用いた組織学的・生化学的検査、realtime quantitative RT-PCR法）、3）in vitro Zymographyを用いたECM分解

酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）活性を検討した。

〔成　　績〕

1)心機能、血行動態：ARB、ETB 投与とも血圧、左室収縮力に影響を与えなかったが、左室拡張末期圧の上昇、肺うっ血を防止し、心不全の発症を予防した。

2)左室線維化：無投薬群では著明な左室線維化の亢進を認めたが、ARB、ETB 両薬剤とも左室線維化を同程度に抑制した。

3)RA 系、ET 系の関与：ARB 投与群は無投薬群で増加した ppET-1、ECE-1、ETA receptor、ETB receptor の mRNA 発現を抑制した。ETB 投与群は無投薬群で増加した ACE mRNA を完全に抑制することは出来ず、AT 1 a receptor mRNA 発現を up regurate した。

4)ECM に対する影響：無投薬群で増加した I 型、III型コラーゲンの mRNA は ARB 投与群により完全に抑制されたが、ETB 投与群ではその抑制効果は弱かった。無投薬群では MMP-2 とその内因性インヒビターである TIMP-2 の mRNA 発現が増加していたが、ETB 投与群では MMP-2 mRNA 発現は変化しなかったが、TIMP-2 mRNA 発現が低下していた。MMP 活性を測定する in vitro zymography において無投薬群で MMP 活性は亢進していたが、ARB 投与群ではその活性が低下していたのに対して、ETB 投与では亢進したまま維持されていた。

〔総　　括〕

ARB、ETB 両薬剤ともに線維化抑制し拡張障害による心不全発症を阻止した。RA 系、ET 系に対する影響の検討では、RA 系の下流に ET 系が位置する結果が示されたが、ECM 制御に対する検討では、ARB は主にコラーゲン産生を抑制することにより線維化を阻止したと考えられたのに対して、ETB は MMP と TIMP の遺伝子発現のバランスを変化させることで MMP 活性を亢進し、ECM 分解を促進することにより線維化を抑制するという異なった制御機序が示された。

以上の結果より ARB と ETB は異なる ECM 制御機序により DHF 治療効果を有すると考えられた。

論文審査の結果の要旨

慢性心不全患者の約 40%が左室収縮力が保持されたまま心不全を発症する拡張不全であることが報告され、その病態が注目されている。

本研究は、拡張不全モデルを用い、アンジオテンシンIIタイプ I 受容体拮抗薬（ARB）とエンドセリンタイプ A 受容体拮抗薬（ETB）の細胞外マトリックス（ECM）制御機構に対する影響を検討したものである。

この研究により、両薬剤とも線維化抑制、拡張能改善し拡張不全発症を阻止することを明らかにした。ARB は I 型コラーゲン mRNA レベルを正常化し、コラーゲン産生抑制により線維化を阻止した。ETB による I 型コラーゲン mRNA 発現抑制作用は ARB に比し弱かったが、主たる ECM 分解酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）活性が ARB 投与群より増加しており、ECM 分解亢進も線維化抑制に寄与することが明らかにされた。

本研究は、ARB と ETB は異なる ECM 制御機序により拡張不全治療効果を有するを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。