

Title	Elevated cardiac tissue level of aldosterone and mineralocorticoid receptor in diastolic heart failure : beneficial effects of mineralocorticoid receptor blocker
Author(s)	大谷, 朋仁
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/48878">https://hdl.handle.net/11094/48878</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	おお くに とも ひと 大 谷 朋 仁
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 2 1 7 9 1 号
学位授与年月日	平成 20 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	Elevated cardiac tissue level of aldosterone and mineralocorticoid receptor in diastolic heart failure : beneficial effects of mineralocorticoid receptor blocker (拡張不全における心組織のアルドステロンとミネラルコルチコイド受容体発現の増加 : ミネラルコルチコイド受容体遮断薬の有効性)
論文審査委員	(主査) 教授 堀 正二  (副査) 教授 澤 芳樹 教授 武田 裕

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [ 目 的 ]

大規模臨床試験によりミネラルコルチコイド受容体遮断薬は、左室収縮能が低下している重症の収縮不全に対して有効な治療薬であることが知られているが、左室収縮能が保たれている拡張不全での有用性は不明である。また、ミネラルコルチコイド受容体のリガンドであるアルドステロンは微量で測定困難のため心臓でのその動態や役割は不明である。本研究では、高食塩食飼育で高血圧性心肥大から拡張不全を発症するモデルであるダール食塩感受性ラットを用いて、ミネラルコルチコイド遮断薬エプレレノンの拡張不全に対する有用性を検討し、さらに心組織中のアルドステロン濃度を質量分析法で検討した。

#### [ 方法ならびに成績 ]

7週齢から8%高食塩食飼育したダール食塩感受性ラットを代償性心肥大期である13週齢において血圧を低下させない量のエプレレノン(12.5、または40 mg/kg/日)投与群と無治療群の3群に分けた。また正常食飼育を対照群とした。21週齢で無治療群は対照群に比し左室収縮能の指標であるmid-wall fractional shorteningは同様であった(16±1 vs. 18±1%)が、肺重量脛骨比の増加(51±8 vs. 32±1 mg/mm、p<0.05)と左室拡張末期圧の上昇(15±2 vs. 7±1 mmHg、p<0.05)を認め、拡張不全を呈した。それに比しエプレレノンの投与群では有意に肺重量脛骨比の増加の抑制(35±1、35±1 mg/mm)と左室拡張末期圧の上昇の抑制(8±1、7±1 mmHg)を認め、拡張不全の発症が抑えられていた。またエプレレノンの投与により無治療群に比し用量依存性に左室重量係数と心線維化面積が有意に減少しており、心組織におけるマクロファージの浸潤抑制やreactive oxygen speciesの産生抑制を認めた。また、左室弛緩時定数Tauの延長抑制と心筋スティフネス定数の上昇抑制を認めており、拡張機能の改善を認めた。

心組織アルドステロン濃度は質量分析法を用いて検討したところ、対照群ではアルドステロンのスペクトラム(m/z 361、343)は検出されなかったが、無治療群では検出された(0.18±0.08 pmol/g)。ミネラルコルチコイド受容体のリガンドにもなり、アルドステロン産生の前駆体でもある11-デオキシコルチコステロンとコルチコステロンは、対

照群と無治療群との両群間に有意な差を認めなかった ( $8.0 \pm 1.5$  vs.  $9.3 \pm 3.1$  pmol/g,  $188 \pm 36$  vs.  $161 \pm 57$  pmol/g) が、不全心におけるコルチコステロンの存在量はアルドステロンや、不活性型である 11 デヒドロコルチコステロン ( $6.3 \pm 0.7$  pmol/g) よりも多量に存在していた。また、ミネラルコルチコイド受容体蛋白は対照群に比し無治療群では増加していた。

アルドステロン合成酵素である CYP11B2 の心臓における遺伝子発現は対照群および無治療群ともに検出されなかった。心臓組織の homogenate を用いて  $^3\text{H}$ -11 デオキシコルチコステロンを基質としアルドステロン産生過程の中間産物の  $^3\text{H}$ -コルチコステロン及び  $^3\text{H}$ -アルドステロンの産生を検討したが、両群ともにいずれの産生も認められなかった。

#### [ 総 括 ]

拡張不全ではミネラルコルチコイド受容体を介した系は亢進しており、ミネラルコルチコイド受容体遮断薬は降圧効果と独立した機序で拡張不全の発症抑制に有効であった。ただし、拡張不全では心組織中のアルドステロン濃度が増加していると考えられるものの、その存在量はコルチコステロンに比べ非常に少なく、心臓でのアルドステロン産生は確認されなかった。したがって、ミネラルコルチコイド受容体の心臓組織における主たるリガンドは明らかではなく、受容体蛋白量が拡張不全モデルでは増加していたことから、拡張不全においてミネラルコルチコイド受容体を介した系の作用が亢進している主たるメカニズムの1つは、受容体の up-regulation であると推察される。

#### 論文審査の結果の要旨

大規模臨床試験によりミネラルコルチコイド受容体遮断薬は、左室収縮能が低下している重症の収縮不全に対して有効であることが知られているが、左室収縮能が保たれている拡張不全での有効性はまだ確立されていない。また、ミネラルコルチコイド受容体のリガンドになりうるアルドステロンは心臓でのその動態や役割は不明のままである。本研究では、高食塩食飼育で高血圧性心肥大から拡張不全を発症するモデルであるダール食塩感受性ラットを用い、ミネラルコルチコイド受容体遮断薬エプレレノンで代償性肥大期から投与することで、降圧効果と独立した機序で左室肥大、心線維化の抑制し拡張不全の発症が抑制されることを明らかにした。また、不全心でのミネラルコルチコイド受容体受容体の増加を示し、これまで測定困難であった心組織中のアルドステロン濃度などの不全心での動態を質量分析法による検討で明らかにした。臨床におけるミネラルコルチコイド受容体遮断薬の拡張不全に対する有用性を示唆し、ミネラルコルチコイド受容体を介した拡張不全の病態形成の解明へ寄与する論文であり、学位の授与に値すると考えられる。