The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Novel Mechanisms of Valsartan on the Treatment of Acute Myocardial Infarction Through Inhibition of the Antiadhesion Molecule Periostin
Author(s)	家串, 和真
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49013
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【12】

氏　　名	家　串　和　真（いえ　くし　かず　ま）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２１５５３　号
学位授与年月日	平成 19 年 9 月 26 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学　位　論　文　名	Novel Mechanisms of Valsartan on the Treatment of Acute Myocardial Infarction Through Inhibition of the Antiadhesion Molecule Periostin （接着阻害因子ペリオスチン阻害による急性心筋梗塞でのアンジオテンシンⅡ受容体タイプ１拮抗薬バルサルタンの効果における新たなる機序の検討；接着阻害因子ペリオスチンの抑制）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　森下　竜一 （副査） 教　授　堀　　正二　　教　授　武田　　裕

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬であるバルサルタンは大規模試験であるVALIANT試験においてアンジオテン変換酵素阻害薬と同等の心筋梗塞後リモデリング抑制効果が報告されている。一方ペリオスチンは骨の分化に影響を与える細胞外マトリックス蛋白として知られていたが、近年心不全などの循環器領域との関連が報告されるようになった。我々の以前の研究においてもペリオスチンが、細胞間の接着を阻害することにより左室リモデリング形成に重要な役割を果たしていると報告してきた。しかしペリオスチンの発現にどのような因子が関与しているか不明な点が多い。一方、アンジオテンシンⅡや機械的伸展刺激は急性心筋梗塞後のリモデリング形成に大きく関与していると考えられており、それらの方法を用いてバルサルタンの心筋梗塞後リモデリング抑制効果へのペリオスチンの関与について検討した。

〔　方法ならびに成績　〕

初めに培養心筋細胞及び心臓由来線維芽細胞を用いて、アンジオテンシンⅡ刺激、機械的伸展刺激を行いペリオスチンの発現を検討した。心筋細胞ではアンジオテンシンⅡ刺激にて主にPI3K、JNK経路を介して、また線維芽細胞では主にPI3K、JNK、ERK1/2経路を介してペリオスチンが発現していた。またバルサルタンにて両細胞ともにペリオスチンの発現をほぼ完全に抑制することが出来た（$P<0.01$）。

一方、機械的伸展刺激でも両細胞ともにペリオスチンの有意な発現増加を認めたが（$P<0.05$）、バルサルタンによる抑制は部分的であった。そこでその原因として他の成長因子であるTGF-βやPDGF-BBの関与を検討した。機械的伸展刺激にてTGF-βやPDGF-BBの発現がともに上昇していたが（$P<0.05$）、バルサルタンでは抑制することが出来なかった。そこでそれぞれに対する中和抗体をバルサルタンと同時投与するとほぼ完全にペリオスチンの発現を抑制することが出来た（$P<0.01$）。機械的伸展刺激にて分泌されるTGF-βやPDGF-BBがアンジオテンシンⅡとは独立してペリオスチン発現に関与していると考えられた。

さらにペリオスチンの働きを検討するため、心筋梗塞ラットモデルを用いて検討した。梗塞部でペリオスチンのmRNA 発現が有意に上昇しており（P＜0.05)、免疫染色にて梗塞部の線維化している部分と一致しペリオスチンが発現していた。またペリオスチン mRNA 発現は心筋梗塞後１日目より上昇し始め、７日目が最大となり徐々に正常化していた（ペリオスチン/β-アクチン mRNA 比；コントロール 1.00±0.13、７日目；2.90±0.54、P＜0.05 対コントロール)。またバルサルタンを心筋梗塞ラットモデルに四週間投与することで心エコー及び圧カテーテルにて有意に心機能の改善を認め（P＜0.05)、梗塞部でのペリオスチン発現を有意に減少させた（ペリオスチン/β-アクチン mRNA 比；偽手術；1.00±0.21、心筋梗塞＋生食投与群；3.63±0.55, 心筋梗塞＋バルサルタン投与群；1.99±0.51、P＜0.05 対心筋梗塞＋生食投与群)。

〔総　　括〕

機械的伸展刺激及びアンジオテンシンⅡ刺激にてペリオスチン発現が有意に上昇し、バルサルタンによりアンジオテンシンⅡを抑制することでペリオスチンを有意に抑制することが出来た。特に急性心筋梗塞モデルへのバルサルタン投与によりペリオスチンを抑制することにより、リモデリング形成に良い結果をもたらす可能性が示唆された。これまでアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬と細胞接着との直接的な関係は報告されておらず、バルサルタンの心保護作用の機序として新たな可能性を示している。

論文審査の結果の要旨

今回の内容は、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬における急性心筋梗塞後の心拡大抑制効果の作用機序の一つとして、接着阻害因子であるペリオスチンへの抑制効果が関与していることを証明したものである。本実験は急性心筋梗塞における心拡大の病態を、培養細胞及び動物実験で再現し、ペリオスチンの発現機序とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬によるペリオスチン抑制効果を証明している。特に機械的進展刺激を用いた検討では、アンジオテンシンⅡ刺激だけではなく、様々な増殖因子がペリオスチンの発現に関与していることを明らかにしており意義深い。臨床の場において問題となっている心筋梗塞後心拡大の機序に新たな一石を投じた実験であると考える。今までに心拡大抑制のメカニズムとして接着関連因子への直接的な作用について検討した研究はなく、本研究は学位に値すると考える。