



Title	Angiotensin II Type I Receptor Blocker Prevents Atrial Structural Remodeling in Rats with Hypertension Induced by Chronic Nitric Oxide Inhibition
Author(s)	岡崎, 英俊
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49021">https://hdl.handle.net/11094/49021</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=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>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	岡崎英俊
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第21821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 医学系研究科生体制御医学専攻
学位論文名	Angiotensin II Type I Receptor Blocker Prevents Atrial Structural Remodeling in Rats with Hypertension Induced by Chronic Nitric Oxide Inhibition (アンギオテンシン受容体拮抗薬が慢性一酸化窒素阻害による高血圧ラットの心房構造的リモデリングを抑制する)
論文審査委員	(主査) 教授 望月直樹 (副査) 教授 堀正二 教授 樂木宏実

### 論文内容の要旨

#### [目的]

心房細動は心血管疾患の重症度と致死率に密接に関わる重要な不整脈であり、近年心房細動患者は増加の一途をたどっている。高血圧患者では心房細動の罹患率が増加する。動物ペーシングモデルにおいて、アンジオテンシンIIは心房の構造的リモデリングに関わり、この事から心房細動の発症、及び維持に寄与していることが報告されている。高血圧患者における心房の構造的リモデリングの関わりについては明らかでない。今回、慢性一酸化窒素合成阻害によるラット高血圧モデルを用い、心房の構造的リモデリングにおけるアンジオテンシンIIの役割を検討した。また、動物ペーシングモデルにおいて、抗凝固因子であるトロンボモジュリンの心房内膜での発現が低下しており、心房細動の重要な合併症である脳塞栓症の発症に寄与する可能性が報告されている。高血圧患者でのトロンボモジュリンの発現については明らかでない。我々は慢性一酸化窒素合成阻害によるラット高血圧モデルを用い高血圧心でのトロンボモジュリンの発現についても検討した。

#### [方法ならびに成績]

10週齢の Wistar-Kyoto ラットを薬剤非投与群、L-NAME 群 ((慢性一酸化窒素合成酵素阻害薬) 飲水中 1 g/L 投与)、カンデサルタンシレキセチル群 (L-NAME+カンデサルタンシレキセチル 0.1 mg/kg/day 投与)、ヒドララジン群 (L-NAME+ヒドララジン飲水中 120 mg/L 投与) の 4 群に割付け、8 週間薬剤投与した。観察期間終了後、L-NAME 群では薬剤非投与群と比較し有意な収縮期血圧の上昇を認めた ( $197 \pm 12$  vs  $138 \pm 5$  mmHg,  $P < 0.05$ )。カンデサルタンシレキセチル群とヒドララジン群は薬剤非投与群と収縮期血圧は同等であった。心拍数は 4 群間で有意差を認めなかった。L-NAME 群では薬剤非投与群と比較し有意に心重量/体重比の増加が認められ、カンデサルタンシレキセチル投与により抑制できたが、ヒドララジンでは抑制できなかった。経胸壁超音波検査にて、L-NAME 群では薬剤非投与群と比較し有意な左室短縮率の低下が認められ、カンデサルタンシレキセチル投与により抑制できたが、ヒドララジンでは抑制できなかった。心房組織のマッソントリクローム染色による病理組織像では、L-NAME 投与による一

酸化窒素慢性阻害により心房組織の線維化の増加が認められ、カンデサルタンシレキセチル投与により減少したがヒドララジン投与では減少できなかった。定量 RT-PCR 法により、L-NAME 群では心房組織において TGF-beta 1 とコラーゲン type 1 の発現の増加が明らかとなった。TGF-beta 1 とコラーゲン type 1 のいずれもカンデサルタンシレキセチル投与により減少したがヒドララジン投与では減少できなかった。免疫染色による病理組織の観察から、LNAME 群の心房内膜においてトロンボモジュリンの発現の減少が明らかとなったがカンデサルタンシレキセチル及びヒドララジンにいずれでもトロンボモジュリンの発現を回復することが出来た。ウェスタンプロット法を用いた検討では、LNAME 群の心房組織においてトロンボモジュリン発現の減少が明らかとなったがカンデサルタンシレキセチル及びヒドララジンのいずれでもトロンボモジュリンの発現を回復することが出来た。

#### [ 総 括 ]

慢性一酸化窒素合成阻害による高血圧心においてアンジオテンシン II 受容体拮抗薬は心房細動の発症及び維持に寄与する心房の構造的リモデリングを抑制した。慢性一酸化窒素合成阻害による高血圧心においてアンジオテンシン II 受容体拮抗薬は塞栓症発症抑制に寄与するトロンボモジュリンの心房内膜での発現を血圧依存的に回復した。

#### 論文審査の結果の要旨

心房細動の最大の合併症は心原性脳梗塞である。近年心房の構造的・電気学的リモデリングが心房細動の発症・維持に寄与していることが報告されている。しかしながら、心房細動合併頻度の増加が認められる高血圧症における心房リモデリングの発生機序は明らかでない。我々はラット高血圧モデルを用い、心房の構造的リモデリングにおけるアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) の役割を検討した。ラットを薬剤非投与群、L-NAME (慢性 NO 合成酵素阻害薬) 群 (飲水中 1 g/L 投与)、カンデサルタン群 (L-NAME+カンデサルタン 0.1 mg/kg/day 投与)、ヒドララジン群 (L-NAME+ヒドララジン飲水中 120 mg/L 投与) の 4 群に割付け薬剤投与した。L-NAME 群では薬剤非投与群と比較し有意な収縮期血圧の上昇を認めた。カンデサルタン群とヒドララジン群は薬剤非投与群と体血圧は同等であった。NO 慢性阻害群では、心房組織の線維化と TGF-beta 1 の発現増加が認められた。いずれの指標もカンデサルタン投与により抑制されたが、ヒドララジン投与では抑制されなかった。左心肥大と心機能低下が L-NAME 群で認められ、いずれもカンデサルタン投与により抑制できたが、ヒドララジンでは抑制できなかった。LNAME 群では、心房内膜における抗凝固作用を有するトロンボモジュリンの発現が減少したが、その発現はカンデサルタン・ヒドララジンのいずれによっても回復した。高血圧心において、ARB は心房の構造的リモデリングを抑制し、心房内膜トロンボモジュリンの発現を回復した。

本研究内容は学位に値するものと認める。