



|              |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | Therapeutic effects of angiotensin II type1 receptor blocker at an advanced stage of hypertensive diastolic heart failure                                                                                                                                            |
| Author(s)    | 西尾, まゆ                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Citation     | 大阪大学, 2008, 博士論文                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Version Type |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/49027">https://hdl.handle.net/11094/49027</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"&gt;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           | にし お ま ゆ<br>西 尾 ま ゆ                                                                                                                                             |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 (医 学)                                                                                                                                                       |
| 学 位 記 番 号     | 第 2 1 7 9 9 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<br>医学系研究科情報伝達医学専攻                                                                                                                              |
| 学 位 論 文 名     | Therapeutic effects of angiotensin II type1 receptor blocker at an advanced stage of hypertensive diastolic heart failure<br>(高血圧性拡張不全進行期におけるアンジオテンシン受容体拮抗薬の効果) |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 堀 正二<br>(副査)<br>教 授 澤 芳樹 教 授 武田 裕                                                                                                                   |

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔 目 的 〕

心不全患者の 40%は、左室収縮機能が正常もしくは軽度低下にとどまることが報告されている。このような心不全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発症の原因であることから拡張不全とよばれ、主たる基礎心疾患は高血圧性心疾患である。アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) は、左室収縮機能が低下した心不全である収縮不全においてはその有効性を示すエビデンスが得られているが、拡張不全におけるエビデンスはいまだ不十分である。われわれは世界に先駆けてダール食塩感受性ラットに 7 週齢より高食塩食を投与し、高血圧発症後、代償性肥大型を経て約 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拡張不全モデル (DHF モデル) を作成した。このモデルを用いたわれわれのこれまでの検討から、代償性肥大型 (13W 齢) からの ARB 投与は、拡張不全の進展および発症を抑制することが明らかとなっている。しかし、さらに拡張機能障害が進行した時期からの ARB 投与に効果が認められるのか否か明らかではない。本研究では、ダール食塩感受性ラットの DHF モデルを用い、左室肥大や線維化および左室弛緩障害と左室スティフネス亢進が認められる心不全発症直前期からの ARB 投与も心不全の進展を抑制する効果があるか否かを検討した。

### 〔 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 (DHF モデル) を、心不全直前期 (17 週齢) に無作為に、降圧効果を示さない低用量の ARB (olmesartan 0.6 mg/kg/day) 投与群と無投薬群の 2 群にわけた。正常食で飼育した正常血圧のダールラットとをコントロール群とした。これらの間で、無投薬群が心不全を発症する 3 週間後の 20 週齢にて、1) 血行動態・心機能・心形態評価 (心エコーおよび左室圧計測)、2) カルシウム制御蛋白の発現、3) 左室線維化の評価 (Azan 染色)・心筋組織での遺伝子発現 (realtime quantitative RT-PCR 法) 4) 炎症および活性酸素の関与 (免疫組織検査、realtime quantitative RT-PCR 法、NADPH oxidase activity の測定) を検討した。

### 〔 成 績 〕

1) 心形態・心機能・血行動態：無投薬群ではコントロール群に比べて左室肥大、左室弛緩時定数の延長、スティフネス定数の増高が認められ、それに伴って左室拡張末期圧の有意な上昇および肺重量の増加が認められた。ARB の

投与は血圧、左室収縮性に影響を与えなかったが、肥大を抑制し、左室弛緩能、スティッフネスを改善し、左室拡張末期圧を低下させ、肺うっ血を軽減させた。この結果より ARB は心不全の発症を予防したと考えられた。

2) カルシウム制御蛋白の発現：無投薬では phospholamban のリン酸化レベルが低下しており、これが弛緩能の低下の一因と考えられた。ARB 投与によってリン酸化レベルが改善し、これが、左室弛緩時定数が改善したメカニズムのひとつと考えられた。

3) 左室線維化：無投薬群で認められた左室の線維化亢進は、ARB 群では軽減されていた。無投薬群で増加した I 型コラーゲンの mRNA は ARB 投与群により抑制された。

4) 炎症および活性酸素の関与：無投薬で増加していた左室組織内へのマクロファージの浸潤は、ARB 投与によって抑制された。同時に無投薬では transforming growth factor- $\beta$  1 や monocyte chemoattractant protein-1 など炎症系サイトカインの遺伝子発現が増加していたが、これらも投薬によって抑制されていた。また、活性酸素の産生を過酸化脂質の産生で評価したところ、無投薬で増加を認め、ARB の投与によって減少した。活性酸素を産生する系のひとつである NADPH oxidase の活性は無投薬では亢進しており、ARB によって有意に抑制された。

〔 総 括 〕

ARB は拡張不全の病期が進行した心不全発症直前の時期からの投与でも、肥大や線維化を抑制し、血行動態の破綻阻止に有効であった。このメカニズムとして、ARB による抗炎症作用および抗酸化作用が考えられ、抗酸化作用は NADPH の活性抑制を介することが示唆された。以上の結果より ARB は拡張不全の進行した時期からの投与でも有効であることが示された。

## 論文審査の結果の要旨

心不全患者の 40% を占める拡張不全では左室収縮機能が保たれており、主たる基礎心疾患は高血圧性心疾患である。アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) は、左室収縮機能が低下した心不全である収縮不全においては、その有効性を示すエビデンスが得られているが、拡張不全においてはまだまだ不十分である。本論文では高血圧による拡張不全に対して、心不全の進行がみられる時期より ARB を開始し、その効果と作用について検討を行った。ダール食塩感受性ラットに高食塩食を投与した拡張不全モデルを用い、左室肥大や線維化および拡張機能異常を認める心不全直前期より ARB を投与し、心不全期の 20 週齢にて検討をおこなった。ARB の投与によって有意な血行動態の改善および左室肥大、線維化、拡張機能障害の改善を認めた。拡張不全ラットで増加していた左室組織内へのマクロファージの浸潤や、炎症系サイトカインの遺伝子発現および NADPH oxidase 活性を介する活性酸素の産生が、ARB の投与によって減少した。以上の結果より炎症反応や活性酸素の産生亢進を抑制することによって、進行した病期でも、ARB は降圧と独立した機序で高血圧性拡張不全に有効であることを示し、臨床における心不全が進行した時期からの投与における有効性を示唆した論文であり、学位授与に値すると考えられる。