

| | |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title | Inhibition of Cardiac Remodeling by Pravastatin Is Associated with Amelioration of Endoplasmic Reticulum Stress |
| Author(s) | 趙, 弁 |
| Citation | 大阪大学, 2009, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/49991 |
| 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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。 |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

〔 目 的 〕

We previously reported that prolonged endoplasmic reticulum (ER) stress contributes to progression from cardiac hypertrophy to heart failure. Statins have an inhibitory effect on cholesterol synthesis, oxidative stresses, protein synthesis and production of inflammatory cytokines, all of which could be associated with ER stress. However, it is unknown whether statins can ameliorate ER stress in heart disease. This study was designed to investigate whether pravastatin could inhibit cardiac remodeling and ameliorate ER stress caused by pressure overload or tumor necrosis factor α (TNF α).

〔 方法ならびに成績 〕

Cardiac hypertrophy was induced by transverse aortic constriction (TAC) for four weeks in C57BL/6 male mice. Either pravastatin (5 mg/kg/d, n=20, TAC+prava group) or its vehicle (n=20) was orally administered to mice. The ER stress signaling pathway was also studied in pressure-overloaded mice hearts and in cultured cardiomyocytes treated with TNF α (10ng/ml) for 24 hours. Four weeks after TAC, both heart-to-body weight ratio (8.68 ± 1.23 in TAC group, 6.92 ± 1.11 in TAC+prava group) and lung-to-body weight ratio (11.08 ± 2.58 in TAC group, 7.92 ± 3.56 in TAC+prava group) became significantly lower in pravastatin-treated mice than in the TAC group. Left ventricular fractional shortening and left ventricular ejection fraction (LVFS and LVEF) were larger in TAC+prava group ($48.0 \pm 1.9\%$ and $80 \pm 1.9\%$ respectively) compared with TAC group (LVFS and LVEF, $34.8 \pm 1.4\%$ and $65 \pm 3\%$; $P < 0.01$ VS TAC group each). Markers of ER stress such as an increase in ER chaperones and CHOP expressions and enhanced phosphorylation of eIF2 α were observed in the hearts of TAC mice, while pravastatin treatment significantly blunted these changes. Pravastatin-treated TAC mice also showed a decrease of cardiac apoptosis. Cardiac expression of TNF α was increased in TAC mice, and TNF α induced ER stress in cultured neonatal rat cardiomyocytes, either of which was significantly inhibited by pravastatin.

〔 総 括 〕

These findings indicate that pravastatin inhibits cardiac remodeling in mice subjected to pressure overload, and this action is associated with inhibition of the ER stress signaling pathway.

論文審査の結果の要旨

高脂血症治療薬であるスタチンは心不全の改善に有効であることが臨床的・基礎的実験により明らかになっている。また最近、申請者らのグループにより小胞体ストレスが心不全時の病態形成にかかわることが報告されている。

今回、申請者らはスタチンのひとつであるプラバスタチンの心不全改善効果と小胞体ストレスとの

【39】

| | |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名 | 趙 弁 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士(医学) |
| 学位記番号 | 第 22748 号 |
| 学位授与年月日 | 平成21年3月24日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻 |
| 学位論文名 | Inhibition of Cardiac Remodeling by Pravastatin Is Associated with Amelioration of Endoplasmic Reticulum Stress (プラバスタチンによる心臓リモデリングの抑制効果—小胞体ストレスの関与) |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 金倉 譲 (副査) 教授 的場 梁次 教授 楽木 宏実 |

関係を明らかにする目的で、心臓圧負荷モデルマウス及びTNF負荷ラット培養心筋細胞を用いて、プラバスタチンの心機能および小胞体ストレスシグナルへの影響について検討を行った。

その結果、プラバスタチン投与により、圧負荷マウスの心機能の有意な改善を認め、アポトーシスの減少と共に小胞体シャペロンやCHOPの発現増加が軽減することを示した。また、TNF負荷心筋細胞においてもスタチンによる小胞体ストレスマーカーの減少を認めた。

申請者らの研究は、プラバスタチンの心不全改善効果の一部に小胞体ストレスの抑制が寄与するという新しいメカニズムを明らかにしたという点で、心不全の病態を考える上で重要な知見を提供しており、学位に値するものと考えられる。