

Title	L-Carnitine prevents the development of ventricular fibrosis and heart failure with preserved ejection fraction in hypertensive heart disease
Author(s)	大森, 洋介
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/59755">https://hdl.handle.net/11094/59755</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〉をご参照ください。

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

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

Osaka University

氏名	おおもり しょうすけ 大森 洋介
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 25702 号
学位授与年月日	平成 24 年 10 月 16 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	L-Carnitine prevents the development of ventricular fibrosis and heart failure with preserved ejection fraction in hypertensive heart disease  (L-カルニチン投与による、高血圧性心疾患における心線維化抑制と左室駆出率の保持された心不全発症抑制効果の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 小室 一成  (副査) 教授 澤 芳樹 教授 南都 伸介

## 論文内容の要旨

## 〔目的〕

左室駆出率の保持された心不全（拡張不全）は心不全全体の約半分を占めるが、特異的な治療法は確立しておらず、予後は不良である。本研究では、高食塩投与ダール食塩感受性高血圧ラットを用いた拡張不全モデルの血漿中代謝物質濃度の網羅的解析から、拡張不全の発症に関与し、拡張不全の新規治療介入候補となる物質を見出すことを目的とした。

## 〔方法ならびに成績〕

拡張不全モデルラット血漿中の代謝物質濃度をキャピラリー電気泳動-飛行時間型質量分析計を用いて網羅的に解析した結果、通常ラット血漿と比較して20%以上濃度が低下する物質としてfree-carnitineが得られた。

拡張不全ラット心不全期においては、free-carnitineの輸送体であるorganic cation/carnitine transporter 2 (OCTN2) の腎臓での発現低下に伴うfree-carnitine尿中排泄率増加と、左室でのOCTN2発現低下に伴う左室free-carnitine濃度低下を認めた。L-carnitineを拡張不全ラットに投与することにより、左室free-carnitineの改善、左室線維化進行の抑制、心筋スティッフネスの改善、肺鬱血の抑制を認め、拡張不全発症を抑制したと考えられた。さらに、L-carnitine投与による拡張不全ラットの生存率の改善も認めた。

L-carnitineを投与した拡張不全ラットでは、左室において抗線維化物質であるprostacyclin濃度、prostacyclinの前駆体であるarachidonic acid (AA) 濃度、AA産生律速酵素であるfatty acid desaturase (FADS) 1/2発現の増加を認めた。培養心線維芽細胞では、angiotensin IIによるコラーゲン産生増加はL-carnitine投与で抑制され、L-carnitineの心線維化抑制作用を*in vitro*でも確認した。また培養心線維芽細胞においても、L-carnitine投与によるprostacyclin濃度、AA濃度、FADS1/2発現の増加を認めた。そして、培養心線維芽細胞に対してsiRNAを用いてFADS1またはFADS2をノックダウンすることにより、L-carnitine投与によるprostacyclin濃度とAA濃度の増加作用は消失した。

さらに、拡張不全患者においても、健常ボランティアと比較して血中free-carnitine濃度の低下を認めた。

〔 総 括〕

L-carnitineは、AA産生増加を介するprostacyclin増加によって心線維化進行を抑制し、拡張不全発症を抑制すると考えられる。L-carnitine投与は、拡張不全に対する有望な治療選択肢となりうると考えられる。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

左室駆出率の保持された心不全である拡張不全は心不全全体の約半分を占め、予後不良だが、病態形成に不明な点が多いため特異的治療法が未確立である。本論文ではキャピラリー電気泳動－飛行時間型質量分析計による代謝物質の網羅的測定から、拡張不全モデルラット血中とヒト拡張不全でfree-carnitine(FC)が低下することを見出した。拡張不全ラット左室でもFCは低下し、FCの低下にはorganic cation/carnitine transporter 2発現低下が関与していた。L-carnitine(LC)投与によるFC補充療法で拡張不全発症は抑制され、心線維化抑制による心筋スティッフネス改善がその機序として示された。さらに、LCはarachidonic acid産生増加を介するprostacyclin産生増加により心線維化を抑制することが示された。以上の成果は拡張不全の病態形成を解明し、新たな治療法を開発する上で重要な研究論文であると考えられ、学位に値するものと認める。