

氏名(本籍)	こばやし つとむ 小林 勉(茨城県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博乙第1671号
学位授与年月日	平成12年11月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	種々の心不全モデル動物における内因性エンドセリンの役割の解明と受容体拮抗薬の改善効果
主査	筑波大学教授 医学博士 濱口 秀夫
副査	筑波大学教授 医学博士 山田 信博
副査	筑波大学教授 医学博士 豊岡 秀訓
副査	筑波大学教授 薬学博士 幸田 幸直
副査	筑波大学助教授 医学博士 鬼塚 正孝

論文の内容の要旨

(目的)

エンドセリン(ET)-1は心臓に対して陽性変時変力作用及び心肥大作用を示す。心筋梗塞による心不全ラットの心臓ではET-1の産生が亢進し、ET受容体拮抗薬の慢性投与が血行動態や生命予後を改善する。心不全の成因となる心筋障害には、心筋虚血などによる二次的障害と、特発性心筋症のような一時的障害があるが、これらの病態におけるET系の関与の詳細は不明である。本研究は、心不全におけるET系の関与の詳細を解明することを目的として、心筋梗塞による心不全ラット及び心筋症ハムスターを用い、心臓と肺のET系の変化を分析した。さらに、心筋症ハムスターを用いてET受容体拮抗薬の慢性投与実験を行い、心筋症による心不全に対するET受容体拮抗薬の治療薬としての可能性を検討した。

(対象と方法)

左冠動脈結紮による心筋梗塞に起因する心不全ラットを用いた実験では、左心室と肺におけるET系の発現変化、血漿ET-1ペプチド濃度、及び心臓のET-1免疫組織染色像の分析を行った。

心筋症ハムスターとして、拡張型心筋症ハムスター(CHF146)と肥大型心筋症ハムスター(Bio146)の2系統を用いた。ハムスターのET系を調べるためにハムスターpreproET-1cDNAの塩基配列を決定した。CHF146を用いた実験では心不全の進展と心臓におけるET-1産生の変化との関係を分析した。また、ET_A受容体拮抗薬を慢性投与し、生存率に与える影響を調べた。Bio146を用いた実験では左心室のET系の発現変化を分析した。さらに、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬とET_A受容体拮抗薬の慢性併用投与の治療効果を調べた。

(結果)

①心筋梗塞ラットの不全心と心筋症ハムスターの不全心の両者においてpreproET-1 mRNAの発現亢進及びET-1ペプチド濃度の上昇が認められた。しかしET-1の特異的変換酵素であるendothelin-converting enzyme(ECE-1)の発現には変化がなかった。また、心筋症ハムスターの不全心ではpreproET-1 mRNAの発現レベルとET-1ペプチド濃度の上昇が顕著であるのに対して、bigET-1ペプチド濃度の上昇は軽度であった。

②心不全ラットの心臓ではET-1免疫組織染色により、非梗塞部位及び梗塞辺縁部の心筋細胞で強いET-1の染色性が認められた。しかし非心筋細胞や線維化領域ではET-1の染色性は認められなかった。一方、心不全ラットの不全心ではET_A受容体及びET_B受容体の発現がむしろ亢進し、心筋症ハムスターの不全心では両受容体の発現レベルは正常であった。

③心不全ラットの肺では肺高血圧及び重度の肺うっ血が生じており、肺のET_B受容体発現低下と血漿ET-1ペプチド濃度の増加が観察された。一方、心筋症のハムスター肺では肺高血圧及び肺うっ血があまり生じておらず、肺のET_B受容体の発現変化がみられず、血漿ET-1濃度も変化がなかった。

④心筋症ハムスターへのET_A受容体拮抗薬慢性投与は、心筋症ハムスターの生存率を有意に改善した。また、ACE阻害薬及びET_A受容体拮抗薬は相加的に生存率を改善した。

(考察)

結果①の実験データから、不全心ではpreproET-1 mRNAの発現増加が原因でET-1生産が亢進していると考えられた。さらに結果②の実験データから、心不全によるET-1の産生亢進は主として心筋細胞におけるET-1遺伝子発現の増加によると考えられた。また③の実験データから、心不全ラットにおける血漿ET-1の増加には肺ET_B受容体の発現低下が関与していることが示唆された。一方結果④の実験データから、すでに報告されている心筋梗塞による心不全のみならず、心筋症による心不全においても、発現亢進しているET-1が心不全の悪化因子であると考えられた。結果④のデータからさらに、心筋症ハムスターの心不全ではrenin-angiotensin系とET系が互いに異なる心不全の悪化進展因子であり、ACE阻害薬とET_A受容体拮抗薬は、それぞれ異なるメカニズムで心不全を改善していると考えられた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究により、モデル動物の心筋梗塞及び心筋症に起因する心不全においては、心臓でのET-1遺伝子発現の亢進によりET-1産生が増加すること、このET-1系の活性亢進が、従来報告されていた新婚梗塞による心不全のみならず、心筋症による心不全においても悪化進展因子として作用していることが明らかになった。さらに、ET受容体拮抗薬は、心筋梗塞による心不全のみならず、心筋症による心不全の生存率を改善する新規治療薬となる可能性が示唆された。本論文は、心不全の病態におけるET系の関与の詳細について調べて新知見を得ている点、及び心筋症による心不全に対してもET受容体拮抗薬が治療薬として有用であることを示唆している点で、きわめて優れた医学研究論文であると評価できる。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。