

氏名(本籍)	藤 森 明 (茨城県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第1,572号
学位授与年月日	平成8年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	大動脈弁閉鎖不全モデルラットの心肥大および心機能低下に於ける組織性アンジオテンシンⅡ産生系の役割
主査	筑波大学教授 医学博士 杉下靖郎
副査	筑波大学教授 工学博士 大島宣雄
副査	筑波大学教授 医学博士 草刈潤
副査	筑波大学教授 医学博士 小山哲夫
副査	筑波大学助教授 医学博士 佐藤重仁

## 論 文 の 要 旨

### (目的)

心肥大の形成は心臓に加わる機械的負荷に対する代謝機構であるが、一方では心肥大自体が不整脈などの悪影響を及ぼすことがある。そこで心臓局所において産生される心肥大因子の解明と心肥大退縮作用を有する薬剤の開発が期待されている。

虚血性心疾患や圧負荷が心肥大の成因となるような病態については、モデル動物により様々な実験が行われており、心筋局所におけるアンジオテンシンⅡ(AngⅡ)の関与が注目されている。一方、容量負荷による心肥大の病態はまだ未知の部分が多く、心肥大因子も特定されていない。

以上のような背景から、本研究では、臨床上的弁膜症に起因する容量負荷を反映したモデルである大動脈弁閉鎖不全モデル(AI)ラットを作製し、その病態生理におけるAngⅡ産生系の役割を解明することを目的とした。

### (方法)

Wistarラットの右総頸動脈から挿入したカニューレにより大動脈弁を破壊し、左心室に対して容量負荷がかかる大動脈弁閉鎖不全モデル(AI)をラット作製した。

[実験Ⅰ] AI作製翌日より1型AngⅡ受容体(AT<sub>1</sub>受容体)拮抗薬とアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬を2週間連続経口投与し、心重量ならびに心血行動態を測定した。

[実験Ⅱ] AI作製7、14日後において血漿レニン活性(PRA)、血漿AngⅡ濃度および左心室ACE活性、左心室AngⅡ量を測定した。また左心室組織の受容体結合実験を行った。

[実験Ⅲ] 左心室組織中のprotooncogene(*c-fos*)および心房性Na利尿ペプチド(ANP)mRNA発現をノーザンブロット解析により検討した。また左心室組織中のアンジオテンシノーゲン(ATN)遺伝子発現をRT-PCR法を用いたサザンブロット解析により検討した。

[実験Ⅳ] AIラットの心肥大形成および心機能低下後から、AT<sub>1</sub>受容体拮抗薬を2～4週間連続経口投与した際の心重量ならびに心血行動態を測定した。

### (結果および考察)

1) AT<sub>1</sub>受容体拮抗薬は用量依存的に容量負荷による左心肥大を抑制し、心機能低下を改善した。ACE阻害薬は

左心肥大に対し抑制傾向を示したにとどまり、心機能低下を改善しなかった。AT<sub>1</sub>受容体拮抗薬と ACE 阻害薬で容量負荷による心肥大、心機能低下ならびに後負荷上昇に対する効果が異なっていたことから、心臓および末梢組織での Ang II 産生に非 ACE の酵素の関与が推察された。

2) AT 作製14日後では PRA の上昇、血漿 Ang II 濃度の増加が認められたものの、AI 作製7日後では循環性 Ang II 産生系の亢進は認められなかった。

3) AI 作製7日後においてのみ左心室組織 Ang II 量が増加していた。AI ラットではモデル作製初期に左心室組織における組織性 Ang II 産生系の亢進が認められた。

4) AI ラットの左心室 ACE 活性は対照群と差はなかった。AI 作製3, 7日後において ATN 遺伝子発現が亢進していたことから、容量負荷により増加する左心室組織中 Ang II 量は ATN 遺伝子発現のレベルで制御されている可能性が示唆された。

5) AI ラット左心室組織において Ang II 受容体数は変化していなかった。

6) 左心室組織での *c-fos* 遺伝子は AI 作製1, 8, 24時間後の発現のピークを迎えた。また AI 作製3, 7日後において ANP 遺伝子発現が亢進していた。心肥大形成時のマーカー遺伝子である *c-fos*, ANP 遺伝子の発現は AT<sub>1</sub>受容体拮抗薬投与により抑制されたことから、容量負荷による心肥大形成には AT<sub>1</sub>受容体を介する経路が関与していると思われる。

7) AT<sub>1</sub>受容体拮抗薬は、心肥大形成および心機能低下後からの2~4週間の連続投与で、心肥大を退縮させるとともに、心筋の拡張および収縮機能不全を改善した。

(結論)

ウィスターラットにおいて容量負荷肥大心を作製し、その発生過程にアンギオテンシンが関係することを確認した。またアンギオテンシン、受容体拮抗薬投与により、その肥大が退縮することを見た。

## 審 査 の 要 旨

心肥大は心臓に加わる機械的負荷に対する代償機構と考えられているが、心肥大自体が不整脈などの悪影響を及ぼすことがある。本研究は、心肥大発生因子の解明と、心肥大を退縮させる薬物の開発を目的とした。ウィスターラットの動脈弁を破壊して動脈閉鎖不全を作ることにより、容積負荷肥大心を作製した。その過程にアンギオテンシンが関係することを確認し、かつアンギオテンシン<sub>1</sub>受容体拮抗薬投与により、肥大が退縮することを見た。心肥大を退縮させる薬物として、各種のものが開発されているが、アンギオテンシン受容体拮抗薬に関する研究はまだ少ない。とくに、容積負荷心を用いた研究は本論文が最初である。その点で本研究はすぐれたものである。

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。