

氏名(本籍)	酒井 俊 (茨城県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第1,568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	Endogenous Endothelin-1 Participates in the Maintenance of Cardiac Function in Rats with Congestive Heart Failure —Marked Increase in Endothelin-1 Production in the Failing Heart— (心不全ラットでの心機能調節における内因性エンドセリン-1の関与—不全心筋においてエンドセリン-1の産生は著明に増大する—)
主査	筑波大学教授 医学博士 三井利夫
副査	筑波大学客員教授 医学博士 竹中登一
副査	筑波大学教授 医学博士 土屋滋
副査	筑波大学教授 医学博士 長谷川鎮雄
副査	筑波大学助教授 理学博士 照井直人

論文の要旨

(目的)

エンドセリン(ET)-1は血管内皮由来の強力な血管収縮物質である。ET-1は血管内皮のみならず、心筋細胞においても産生される。ET-1は、摘出心臓において強力な陽性変力・変時作用を引き起こし、また心肥大作用も有することから、ET-1の心疾患の病態生理への関与が推察されてきた。一方、心不全患者および心不全モデル動物における血漿ET-1濃度の上昇が報告されているが、これらの患者や動物の心臓におけるET-1の産生は不明であり、また、不全心筋におけるET-1の病態生理的役割も不明である。本研究では、心筋梗塞後心不全ラットの不全心筋でのET-1の産生を検討し、さらに心筋ET受容体の密度を調べた。また、経静脈的に投与されたET受容体遮断薬が血行動態に及ぼす効果を検討し、内因性ET-1が心不全ラットの心拍数と心筋収縮の調節に関与するかを調べた。

(方法および結果)

ラットに対して開胸下左冠動脈を結紮して心筋梗塞を作成し、3週間後に実験に使用した。血行動態上、左室拡張終期圧が15 mmHg以上の心筋梗塞ラットを心不全群とした。対照には開胸手術のみを行った(対照群)。心不全群では、左室収縮力(左室収縮期圧の最大上昇速度[左室+dP/dt_{max}])を指標としたの低下・右室収縮期圧および中心静脈圧の上昇が認められた。サンドイッチ酵素免疫法により測定した血漿ET-1濃度は心不全群の方が対照群よりも有意に高値であった。同法により測定した心臓の組織ET-1濃度は、心不全群にて著明に高値であり、またノーザン解析により調べた心臓のET-1 mRNAの発現も心不全群にて著明に亢進していた。以上より、心不全ラットの心臓においてET-1の産生は、著明に増加していることが明らかになり、また心不全群における血中濃度の上昇の一部に心臓での産出増大が関与していることが推察された。更に、受容体結合阻害実験から求めた心臓のET受容体数は心不全群にて有意に高値であった。

次に、心不全における心機能調節における内因性ET-1の関与を調べるために、ET受容体遮断薬であるBQ-123を経静脈的に投与し、それが血行動態に及ぼす急性効果を*in vivo*実験にて検討した。心不全群において、

BQ-123を120分間持続静注投与すると心拍数は有意に減少し、左室収縮力も有意に低下した。一方、対照群においては同用量同時間の BQ-123の投与は、心拍数および左室収縮力の変化を引き起こさなかった。また対照実験として、心不全群に生食を投与したが、心拍数および左室収縮力の変化を引き起こさなかった。これらの結果は、心不全群の不全心筋では、内因性 ET-1 は心拍数と心筋収縮力の調節に関与していることを示唆する。

(総括)

心不全モデルラットの不全心筋において ET-1 の産生は著明に亢進しており、心筋 ET 受容体数も有意に増加していることを明らかにした。BQ-123を経静脈的に投与すると、心不全ラットの心拍数及び心筋収縮力のどちらとも有意に低下したが、対照ラットでは変化しなかった。ゆえに、心不全ラットの不全心筋において、ET-1 産生—ET 受容体—細胞内情報伝達系が、著明に活性化されていることが示唆され、そして、内因性 ET-1 はこれらのラットにおいて心機能の調節に関与していることが示唆された。

審 査 の 要 旨

本研究では、心不全モデルラットの不全心筋において、エンドセリン (ET) -1 の産生が著明に増加していることをペプチドレベルおよび mRNA レベルの検討から初めて明らかにした。また、受容体結合阻害実験から、不全心筋において ET 受容体数が増加していることを明らかにした。これらは、心不全ラットの心筋において、ET-1 産生—ET 受容体—細胞内情報伝達系が、著明に活性化されていることを示唆する。更に ET 受容体遮断薬の持続静注投与の実験結果から、不全心筋において著明に増加した ET-1 は心拍数および心筋収縮力の調節に関与していることを初めて明らかにした。

以上の研究成果は、心不全の不全心筋における心機能調節機構の解明を新知見を与える重要なものである。すなわち不全心筋の心機能調節に内因性 ET-1 が関与することを初めて示した報告であり、研究の創造性、論理性及び論文の質の高さからみて、博士論文として優れたものと考えられた。

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。