

# Effects of the combination of candesartan and spironolactone on periostin and matrix metalloproteinase-1 and -2 expression in non-infarcted myocardium after myocardial infarction in a rat model of chronic heart failure

著者	徐 斌
号	85
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3496号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00097133">http://hdl.handle.net/10097/00097133</a>

(書式12)

氏名	徐斌 XU BIN
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	平成28年3月25日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学 専攻
学位論文題目	Effects of the combination of candesartan and spironolactone on periostin and matrix metalloproteinase-1 and -2 expression in non-infarcted myocardium after myocardial infarction in a rat model of chronic heart failure (心筋梗塞後慢性心不全ラットにおける非梗塞部心筋のペリオスチン、マトリックスメタロプロテアーゼ1および2の発現に対するカンデサルタン及びスピロノラクトンの効果)
論文審査委員	主査 教授 上月 正博 教授 加賀谷 豊 教授 佐藤 博

## 論文内容要旨

[Introduction] Treatments for acute myocardial infarction (MI) have improved over the past three decades, markedly decreasing the mortality rate of MI during the acute phase. However, the incidence of heart failure post-MI remains high. The goal of this study was to elucidate the molecular and cellular mechanisms involved in the progression of cardiac remodeling and evaluate the effects of traditional treatment with angiotensin receptor blockers or aldosterone receptor antagonists. The expression of extracellular matrix proteins such as periostin and matrix metalloproteinase-1 and -2 were measured in the hearts of rats in a chronic heart failure model after MI.

[Methods] MI was induced in rats by left coronary artery ligation. Four weeks after surgery, rats were assigned to five groups (n = 6-8 each): sham-operated group, MI group, spironolactone group (50 mg/kg/day), candesartan group (1 mg/kg/day), and combination group. Rats were treated for 8 weeks.

[Results] MI increased the expression of periostin and collagen types I and III in the non-infarcted myocardium; all treatments reduced the expression levels of these three proteins. Additionally, the elevated heart weights, decreased ejection fraction, and reduced fractional shortening were ameliorated by administration of candesartan alone or in combination with spironolactone. Combined therapy had greater effects on the inhibition of periostin overexpression than the monotherapy. Moreover, spironolactone, but not candesartan, increased MMP-1 expression.

[Conclusions] In summary, periostin may modulate cardiac remodeling in rats with chronic heart failure after MI. Combined therapy with spironolactone and candesartan may be more beneficial than individual use of these drugs. The beneficial effects of spironolactone and candesartan may involve attenuation of periostin expression. MMP-1 may be related to the effect of spironolactone on cardiac fibrosis.

## 審査結果の要旨

博士論文題目 Effects of the combination of candesartan and spironolactone on periostin and matrix metalloproteinase-1 and -2 expression in non-infarcted myocardium after myocardial infarction in a rat model of chronic heart failure(心筋梗塞後慢性心不全ラットにおける非梗塞部心筋のペリオスチン、マトリックスメタロプロテアーゼ1および2の発現に対するカンデサルタン及びスピロラクトンの効果)

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 内部障害学 分野

学籍番号 B2MD5063 氏名 徐 斌

慢性心不全は、進行性で死に至る極めて予後不良な症候群である。RALES 試験や EPESUS 試験の結果、慢性心不全や急性心筋梗塞患者において ACE 阻害薬などの標準治療薬に抗アルドステロン薬を併用することが生命予後の改善につながることを示された。しかし、その機序は十分明らかにされていない。これまでの研究により、ペリオスチン、マトリックスメタロプロテアーゼなどは心線維化に関与して、心不全の発症・進展に影響を与える可能性が示唆されており、本研究では心筋梗塞後慢性心不全ラットにおいてカンデサルタン及びスピロラクトンの有効性の機序としてのペリオスチン、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 1 および 2 の発現の調節について検討した。

左前下行枝を結紮し、心不全の進展期間を与えた心不全ラットに、スピロラクトン投与、カンデサルタン投与、スピロラクトンとカンデサルタンの併用投与、薬を投与しないコントロール群を設定、薬物投与群には 8 週間、1 日 1 回ゾンデにて薬物を経口投与した。その他に偽手術群を設け、合計 5 群とした。

カンデサルタン投与群および併用投与群はコントロール群で増加した心重量、低下した左室駆出率および左室内径短縮率を改善した。左心室非梗塞部の組織を用いて、ウェスタンブロット法により、ペリオスチンの発現を検討したところ、コントロール群ではペリオスチン、コラーゲン I 型および III 型の発現が増加した。全ての薬物投与群ではその 3 つのタンパク質の発現がコントロール群に比較して低下した。併用療法は、単剤療法よりもペリオスチンの過剰発現の抑制に大きな効果を示した。また、スピロラクトンは MMP-1 の発現を増加した。

これまで、心筋梗塞ラットにおける、急性期梗塞部組織のペリオスチンの役割が報告されているが、本研究は非梗塞部のペリオスチンが慢性心不全において重要な役割を果たしている可能性を示唆している。カンデサルタン及びスピロラクトンはペリオスチンの発現を低下させ、同時に心重量、左室駆出率、左室内径短縮率を改善する。今後、慢性心不全や急性心筋梗塞治療戦略の評価の指標として、ペリオスチンの有効性が見込まれる。

よって、本論文は博士(医学)の学位論文として合格と認める。