

Title	Cardiac Endothelin-1 Plays a Critical Role in the Functional Deterioration of Left Ventricles During the Transition From Compensatory Hypertrophy To Congestive Heart Failure in Salt-Sensitive Hypertensive Rats( Abstract_要旨 )
Author(s)	Iwanaga, Yoshitaka
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	1999-03-23
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/181706">http://hdl.handle.net/2433/181706</a>
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	none

氏名	岩永善高
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第2090号
学位授与の日付	平成11年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Cardiac Endothelin-1 Plays a Critical Role in the Functional Deterioration of Left Ventricles During the Transition From Compensatory Hypertrophy To Congestive Heart Failure in Salt-Sensitive Hypertensive Rats (心筋エンドセリン-1は食塩感受性高血圧ラットにおける代償性心肥大から心不全への移行に際する左室機能不全進行に重要な役割を果たしている)
	(主査)
論文調査委員	教授 野間昭典 教授 中尾一和 教授 篠山重威

## 論文内容の要旨

### 【テーマ】

肥大大心筋および不全心筋における局所エンドセリン-1の制御と役割  
—ダールラット心不全モデルを用いた検討—

### 【背景と目的】

エンドセリン-1 (ET-1) は血管内皮細胞の上清より強力な血管収縮性ペプチドとして発見された。その後の研究により、心筋細胞など多くの細胞で産生されることが明らかになった。その受容体も様々な細胞で発現しており、単に循環ホルモンとしてのみならずオートクライン/パラクライン因子として様々な病態に関与していることが示唆されている。

In vitro心筋培養細胞肥大およびin vivo急性圧負荷心にてgrowth promoting peptideとしてのET-1の関与が明らかになっている。また心不全において、血漿中ET-1が上昇しているとの報告があり、その上昇は血行動態、NYHAクラスあるいは予後と相関しているという。そのため、近年ET-1の心不全の病態生理での役割、更にはエンドセリンレセプター拮抗薬の心不全治療薬としての展望が大きな関心を集めているが、心筋局所での制御と役割に関しては殆ど明らかになっていない。

代償性圧負荷心肥大から非代償性心不全への明瞭な移行を示すダールラット心不全モデルを用いて、肥大大心および不全心における心筋局所ET-1の制御と病態上の役割を究明した。

### 【方法】

(1) 6週齢より高食塩食負荷を行い作成した心肥大期(11週齢)および心不全期(17週齢)のダール食塩感受性ラットを用い、血圧測定、経胸壁心エコー法による左室機能/形態の測定後、血漿及び心筋内のET-1ペプチドレベルを定量した。同時に左室心筋よりRNAを抽出し、定量的RT-PCR法を用いてpreproET-1 (ppET-1) およびエンドセリン変換酵素(ECE)のmRNAレベルを測定した。また、左室心筋において特異的抗体を用いた免疫組織化学によりET-1の局在を検討した。対照としては同週齢のダール食塩抵抗性ラットを用いた。

(2) 11週齢の心肥大期ダール食塩感受性ラットを以下の三群に分けた。①エンドセリン複合型受容体拮抗薬; ボセンタン(bosentan; 100mg/kg/day)慢性投与群, ② $\alpha_1$ 受容体拮抗薬; ドキサゾシン(doxazosin; 1mg/kg/day)慢性投与群, ③vehicle投与群。そして、生命予後および血圧、左室機能(左室短縮率; FS), 左室形態(LV/BW)に及ぼす影響を経時的に

観察した。

#### 【結果】

(1) 心肥大期では、LV/BWは対照の1.5倍に増加したが、FSは正常に保たれていた。血漿、心筋内ET-1ペプチドおよびppET-1、ECE mRNAレベルに変化を認めなかった。心不全期では、左室拡張期内径は拡大しFSは46%の低下を認めた。その際、左室心筋内ET-1ペプチドは対照の5.5倍、ppET-1は4.1倍、ECE mRNAレベルは1.6倍に上昇していた。免疫組織化学では、主に左室心筋細胞でET-1活性が濃染された。また、左室心筋内ET-1ペプチドレベルはLV/BWとは相関を認めなかったが、FSと負の相関 ( $r=0.856$ ,  $p<0.01$ ) を認めた。

(2) 経過中、血圧はvehicle群に対してボセンタン群、ドキサゾシン群ともに10–20mmHgの同程度の低下を認めた。ボセンタンの慢性投与により生存率は36%から93%に延長した (17週齢;  $p<0.01$ )。ところがドキサゾシン群においては生存率の延長は認めず (42%;  $p=0.85$  vs vehicle 群)、左室肥大の進行およびFSの低下にも変化はなかった。ボセンタン投与群では左室肥大の進行に対照群と比較して変化が示されなかったが、FSの低下は56%抑制されていた (17週齢;  $p<0.01$ )。

#### 【考察】

心筋局所エンドセリン系は、代償性肥大心においては活性化はみられずその役割は小さいと考えられた。ところが心不全移行において左室機能の低下に伴って、基質および変換酵素の両遺伝子レベルで活性化されることが明らかとなった。エンドセリン受容体拮抗薬の慢性投与により、左室肥大の進行には影響せず、その血管拡張作用とは独立して左室機能不全の進行を抑制した。つまり心筋局所エンドセリン系は、左室機能不全の進展に直接的な役割を演じていることが示された。本研究においては、もともとは陽性変力作用をもつエンドセリン-1が肥大/不全心という病的な心筋において機能不全を進行させることが示されたが、その機序に関しては未だ明らかではなく今後の課題と考えられた。本研究は、心不全において心筋局所エンドセリン系を制御することが新たな治療ターゲットとなる可能性を示唆している。

### 論文審査の結果の要旨

高血圧性肥大心から不全心への移行過程を明瞭に再現するダール食塩感受性ラットを用いて、心不全移行に際して組織エンドセリン系の活性化が認められることを見出した。左室機能不全の進行に直接的な役割を果たしていることも明らかになった。肥大心、不全心におけるエンドセリンの役割については、既にいくつかの報告があるがそれらは肥大因子としての観点からであり、心筋機能修飾因子としての役割の同定は、その本質を突いた新たな知見と考えられる。その活性化が上流因子のup-regulationによって生じていることを示すとともに、エンドセリン受容体阻害薬の慢性投与によってその役割が適確に示された。

以上の研究は心不全の新たな病態生理を示したのみならず、心筋局所エンドセリン系の抑制が心肥大、心不全治療の新たなストラテジーとなる可能性を示唆するものと考えられる。

従って、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

尚、本学位授与申請者は、平成11年2月1日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。