

氏名(本籍)	いえ みつ もと ゆき 家 光 素 行 (茨 城 県)
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	博 甲 第 3195 号
学位授与年月日	平成 15 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	Physiological and pathological cardiac hypertrophy induce different molecular phenotypes in the rat. (スポーツ肥大心と病的肥大心では種々の遺伝子の発現様式が異なるラットでの検討)
主 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 大 塚 盛 男
副 査	筑波大学教授 医学博士 奥 田 諭 吉
副 査	筑波大学助教授 医学博士 筒 井 達 夫

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

高血圧で生じる圧負荷肥大心(病的肥大心)と運動トレーニングで生じる肥大心(スポーツ心臓, すなわち生理的肥大心)では心臓の種々の特性が異なる。本研究では, 生理的肥大心と病的肥大心の心臓の機能や予後の違いは, 種々の心血管調節因子による分子レベルでの調節機構の違いが関与していると仮説をたて, これらの成因の異なる肥大心において種々の心血管調節因子の遺伝子発現を検討した。

(方法)

病的肥大心モデルとして19週齢の自然発症高血圧ラット(SHR), 生理的肥大心モデルとして水泳トレーニングを15週間行ったWKYラット(トレーニング群, 19週齢), さらに対照群として安静飼育したWKYラット(19週齢)を用いた。頸動脈にカテーテルを挿入し, 心拍数, 血圧を測定し, さらに熱希釈法を用いて一回拍出量を算出した。血行動態測定終了後, 心臓を摘出し, 凍結保存した。SHRおよび対照群においても同様に血行動態の測定を行い, 心臓を摘出した。心臓(左室)組織を用いて, 種々の心血管調節因子であるangiotensin converting enzyme(ACE), endothelin-1(ET-1), brain natriuretic peptide(BNP), adrenomedullin(AM), β_1 -adrenergic receptor(β AR), β_1 -adrenergic receptor kinase(β ARK), α -myosin heavy chain(MHC), β -MHCのmRNA発現をRT-PCR法により検討した。

(結果および考察)

SHRおよびトレーニング群の左室重量/体重比は, 対照群よりも有意に増加し, SHRおよびトレーニング群は共に同程度の左室肥大を呈した。トレーニング群は安静時徐脈を呈した。一回拍出量は, トレーニング群でSHRより有意に増加していた。また, SHRは高血圧を呈した。さらに, 心仕事量の指標であるpressure-rate product(心拍数×収縮期血圧)は, SHRで対照群より有意に高値を示し, トレーニング群でSHRより有意に低値を示した。すなわち, トレーニング群は心機能が充進した生理的肥大心(スポーツ肥大心), SHRは心機能が低下した病的肥大心(圧負荷肥大心)を引き起こしたことが示唆された。

SHRの肥大心におけるACE, ET-1, BNPのmRNA発現はトレーニング群および対照群より有意に増大していた。一方、トレーニング群の肥大心では、これらの発現は対照群と差がなかった。ACE, ET-1は心臓においてGq-proteinを介する肥大作用を有しており、病的肥大心の成立にこの pathway が関与し、一方、スポーツ肥大心ではこの pathway が亢進していない可能性が考えられた。また、BNPは心肥大抑制作用を有し、病的肥大心では代償的な役割を果たしていると推察された。AMのmRNA発現は、トレーニング群でSHRおよび対照群より有意に低下していた。AMは心肥大作用を抑制するため、トレーニング群ではこの心肥大抑制作用を解除することによりスポーツ心臓の成立を促進させているのかもしれない。また、 β ARのmRNA発現は、SHRおよびトレーニング群で対照群より有意に増加していたが、 β ARKのmRNAの発現は、SHRでトレーニング群および対照群より有意に亢進していた。 β AR pathwayの活性化は、心肥大の促進作用があるため、トレーニング群ではスポーツ心臓の成立に関与し、一方、SHRでは β ARの情報伝達を抑制する β ARKの発現が亢進しているため、SHRの肥大心の成立には β AR pathwayの関与は少ないと考えられた。さらに、 α -MHCのmRNAは、トレーニング群でSHR群より有意に亢進していた。 β -MHCは3群間で有意な差はなかった。 α -MHCは β -MHCと比較して、 Ca^{2+} -ATPase活性が高く心筋の収縮速度が速いので、 α -MHCの発現の増大がスポーツ心臓の心機能の亢進に関与していることが示唆された。

これらの結果から、病的肥大心と生理的肥大心における種々の心血管調節因子の遺伝子発現の違いが、これらの肥大心の心機能や予後の違いを引き起こす要因である可能性が考えられた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

家光素行氏の提出した学位論文は、運動トレーニングによって生じる心臓の適応に対するメカニズムを病的肥大心と対比しながら分子レベルで検討している。本論文は、医学とスポーツ科学の両面の分野に対して貢献度が高く、かつオリジナリティーも非常に高い将来性のある研究内容と評価した。

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。