

氏 名 (本 籍)	松 本 武 洋 (滋賀県)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 4 5 1 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 5 年 9 月 1 0 日
学 位 論 文 題 目	Chymase inhibition prevents cardiac fibrosis and improves diastolic dysfunction in the progression of heart failure. (キマーゼ阻害は、心不全進展過程において、心筋線維化を抑制し、左室拡張能を改善する)
審 査 委 員	主 査 教 授 岡 村 富 夫 副 査 教 授 松 浦 博 副 査 教 授 浅 井 徹

論文内容要旨

※整理番号	453	氏名 (よりがな)	まつもと たけひろ 松本 武洋
学位論文題目	<p>Chymase inhibition prevents cardiac fibrosis and improves diastolic dysfunction in the progression of heart failure. (キマーゼ阻害は、心不全進展過程において、心筋線維化を抑制し、左室拡張能を改善する)</p>		
<p>背景</p> <p>心不全での過剰なR-A系の亢進は、血行動態的負荷にとどまらず、組織内で産生された、アンジオテンシンII (Ang-II) の作用により、心筋細胞の肥大、変性、間質の線維化をきたし、心不全の予後規定因子の一つとなる。その抑制は心不全の有力な治療戦略の一つであり、ACE阻害剤が心不全の基礎疾患に限定されず広く使用されているが、ヒトの心血管組織においては、Ang-II の産生経路はアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 単一ではなく、主に、肥満細胞より分泌される、キマーゼによって、効率よく行われていることが報告されている。また、培養系での報告からは、キマーゼ系は、Ang-II産生のみならず、心筋細胞のアポトーシス誘導、collagen 代謝に関わる潜在型Transforming growth factor(TGF)-betaを活性型TGF-betaに変換するといった作用、線維化と関わる酵素群や、IL-1-βといったサイトカインを介した炎症関連機能による直接作用にても左室リモデリングに関与していることが推察される。心不全モデルとして、齧歯類の用いて多くの薬効検討がなされているが、齧歯類のキマーゼはAng-IIを産生しないことより、ヒトの病態に近い実験モデルが望まれる。今回ヒトキマーゼに近い酵素学的特徴を持つ、大型動物であるイヌを用いて心不全下でのキマーゼの左室リモデリングに及ぼす意義を検討した。</p> <p>目的</p> <p>高頻度右室ペーシングにて作成したヒト拡張型心筋症モデルである、心不全イヌにキマーゼ特異的薬 (SUN8257 20mg/kg/day; n=7, 2週間) を慢性投与し、キマーゼが心不全に関連しているのかを検討した。</p> <p>方法</p> <ol style="list-style-type: none"> キマーゼ阻害薬の投与にて、不全心筋組織内アンジオテンシンII濃度、ACE及びキマーゼmRNA発現、Naphthol AS-D染色によるキマーゼ陽性肥満細胞の発現を検討した。 キマーゼ阻害薬を投与による、血行動態指標、左室における組織学的変化、線維化に関連した分子マーカーの変化を、プラセボ群と比較検討した。 <p>結果</p> <ol style="list-style-type: none"> プラセボ群 (CHF群, n=7) は、正常群に比し左室内アンジオテンシンII濃度、キマーゼ陽性肥満細胞数、ACEおよび、キマーゼmRNA発現は有意に増加していた。キマーゼ阻害薬群 (Chyl群) は、CHF群に比し、ACE mRNA発現に変化はなかったが、アンジオテンシンII濃度、キマーゼ陽性肥満細胞数、キマーゼmRNA発現が有意に抑制された。 体血圧、心エコーでの左室径、左室内径短縮率は、プラセボ群とChyl群で差がなかったが、Chyl群は時定数τが有意に短縮し、左室拡張期末圧は低値であった。左室でのTGF-β、collagen-type1 とtype 3 mRNA発現と、Picrosirius-Red染色にて測定した線維化の程度は、Chyl群で有意に低下していた。 			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、
 2 千字程度でタイプ等で印字すること。
 2. ※印の欄には記入しないこと。

考察

心不全の代償機転として活性化するアンジオテンシンIIは、心筋リモデリングを促進し、心不全進展を加速させる。その、アンジオテンシンII産生系はACEだけでなく、キマーゼによってもなされていることが指摘されているが、キマーゼは、種特異性があり、齧歯類では、アンジオテンシンIIをほとんど産生することがないために、キマーゼの病態下での意義の検討が困難である。今回、ヒトキマーゼに近い活性を持つとされているイヌを用い、心不全進展過程においてキマーゼ阻害実験を行った。キマーゼ産生系を阻害することによって、Naphthol AS-D染色によるキマーゼ陽性細胞数、キマーゼmRNAは有意にCHF群に比し低下した。左室リモデリングの一つの要因である、心筋間質の線維化抑制と、拡張機能不全の進展が改善されることが明らかになった。

酵素阻害薬であるキマーゼ阻害薬が、キマーゼmRNA発現まで抑制した詳細は今後の研究課題だが、キマーゼは、stem cell factorといったmast cell自身の分化、遊走、脱顆粒に関わる因子を誘導するとされており、autocrine regulatory system¹が働いて発現調節している可能性があると考えられた。キマーゼ阻害薬は左室でのアンジオテンシンII濃度をCHF群に比し抑制したが、正常化にまでは至らなかった事、また、ACE mRNA発現がCHF群と同じ程度に高かったことより、キマーゼ阻害薬下でもACEを介したアンジオテンシンII産生系が存在するものと考えられた。キマーゼ阻害薬は、線維化抑制を介して左室拡張能を改善させたが、左室収縮力の改善に至らなかった。その要因の一つとして、ACEを介するアンジオテンシンII産生系が抑制されていないということが一部影響していると考えられた。

今回、キマーゼ阻害薬は、TGF-betaのmRNA発現を抑制しており、キマーゼの直接作用により、左室線維化が抑制された可能性が推察された。

キマーゼ阻害にて血圧が変化しなかった理由として、キマーゼが主に血管壁の外膜に存在しているということ、さらに循環血中では、セリンプロテアーゼ阻害物質の影響で、すぐに不活化してしまうため、血管拡張作用がみられなかったと考えられた。

結語

キマーゼ産生系を阻害することによって、左室リモデリングの一つの要因である、心筋間質の線維化抑制と、拡張機能不全の進展が抑制された。キマーゼ系の阻害は、心不全治療の有力な治療戦略となりうることが示唆され、今後、ACE阻害剤との併用治療実験にて、Ang-IIレセプターとの差異を検討することで、左室リモデリング抑制効果の検討を行い、不全心形成におけるキマーゼの意義をさらに解明する必要がある。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	453	氏名	松本 武洋
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>心不全予後に関わる左室リモデリングに重要な意味をもつ局所におけるアンジオテンシンII産生は、アンジオテンシン変換酵素(ACE)だけでなく、肥満細胞由来のキマーゼによっても行われている。本研究では、高頻度右室ペーシングにより作成した心不全モデルイヌに、キマーゼ阻害薬 (ChyI) である SUN8257 を投与し、不全心形成におけるキマーゼの意義を検討した。</p> <p>その結果、ChyI群は、プラセボ投与群と比較して、</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 心筋でのACE mRNA発現には変化はなかったが、アンジオテンシン II濃度、キマーゼ陽性肥満細胞数、キマーゼmRNA発現が有意に抑制された。 2 全身血圧、心エコーでの左室径、左室内径短縮率には差がなかったが、時定数は有意に短縮し、左室拡張期末圧は低値であった。 3 左室でのTGF-β、collagen-type1 及びtype 3 のmRNA発現と、コラーゲン蓄積の程度が有意に抑制された。 <p>これらの結果より、キマーゼの阻害は、心筋間質の線維化抑制を介して拡張機能不全改善に有用であることが示唆された。</p> <p>本研究は、キマーゼ阻害薬が不全心の拡張能改善に有用であるとの新しい知見を示したものであり、心不全治療における新しい治療戦略の可能性を提示したといえる。</p> <p>よって、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p>			
(平成 15 年 9 月 / 日)			