

	おかむら かずき
氏 名	岡村 和 気
学 位	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	新大院博(医)第185号
学位授与の日付	平成19年 3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博 士 論 文 名	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は高血圧自然発症ラットにおける心房リモデリングを抑制する
論文審査委員	主査 教授 相澤 義房 副査 教授 樋口 宗史 副査 教授 林 純一

#### 博士論文の要旨

【緒言】高血圧症は冠動脈疾患、脳梗塞、心不全、心房細動 (Af) の増加をもたらす。高血圧症による心臓病発症の機序として、心房筋細胞の肥大、アポトーシス、間質の線維化などの構造的リモデリングがある。近年、大規模臨床研究において、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) が高血圧患者における Af の新規発症を抑制することが示され、ARB の心房リモデリング抑制作用が、機序のひとつとして考えられているが、心房におけるリモデリングに対する効果、その機序については不明な点が多い。また、心血管病変の発症、増悪、高血圧、Af における酸化ストレスの関与が指摘され、レニン、アンジオテンシン系がその発生に重要な役割を果たしていることが臨床、基礎の両面から明らかにされつつある。そこで本研究は、SHR を用い、ARB の心房リモデリングに対する効果、その機序をカルシウムチャンネル拮抗薬 (CCB) と比較することで明らかにすることを目的として行った。

【方法】今回我々は、SHR を、1. 無治療群 (CTL 群)、2. アゼルニジピンを投与する群 (AZ 群)、3. オルメサルタンを投与する群 (OM 群) の 3 群に分け実験を行った。投薬は 6 週齢～14 週齢までの 8 週間、アゼルニジピン、オルメサルタンとも 3mg/kg/day を投与した。14 週齢の時点で心機能、左室壁厚、心臓体重比、左心房筋の細胞面積、左心房の線維化率、酸化ストレス、マクロファージの有無、アポトーシスの有無、Rac1 活性を評価した。

【結果】治療開始時の収縮期血圧は 3 群間に有意差を認めなかった。14 週齢の収縮期血圧は CTL 群が AZ 群 OM 群と比し有意に高値であった。AZ 群と OM 群にて有意差を認めなかった。CTL 群は AZ 群 OM 群に比し心機能は有意に低下し、左室の壁厚は有意に肥大していた。また、心臓体重比も CTL 群が有意に高かった。左心房の細胞面積は CTL 群に

比べ AZ 群、OM 群で有意に小さく、さらに OM 群は AZ 群よりも有意に小さかった。心房の線維化率は OM 群が AZ 群、CTL 群に比べ有意に低値であった。AZ 群は CTL 群に比べ低い傾向にあった。酸化ストレスの評価を 3-nitrotyrosine 染色にて行い、OM 群では AZ 群 CTL 群に比べ有意に低値であった。アポトーシスの有無を TUNEL 法にて測定したが、3 群いずれの群においても認められなかった。ED1 にてマクロファージの有無を測定したが、3 群いずれも認められなかった。Rac1 活性は OM 群が AZ 群、CTL 群に比べ有意に低く、Rac1 活性が抑制されていることが示された。

**【考察】** 本研究において、1. SHR に対する降圧作用が同程度であっても、ARB は CCB に比し、より心房の構造的リモデリングを抑制すること、2. ARB の有益な効果は、small G 蛋白のひとつである Rac1 の活性低下を介した酸化ストレス抑制効果による可能性があること、が示唆された。これらは ARB が CCB に比し、高血圧患者において、より強い抗心房リモデリング作用を有する可能性を示唆している。心房リモデリングの抑制は、Af 発症の機序から考えると、より上流での治療となる、いわゆる「upstream therapy」である。本研究の結果から、ARB がその新しい一端を担うことが期待できる。

心房心筋のアポトーシスは、今回の実験では 3 群いずれにおいても検出できなかったが、心房のリモデリングにおけるアポトーシスの役割はまだ議論の残るところである。

近年、心血管の生理学、病態生理学における酸化ストレスの重要性が明らかにされてきている。活性酸素種 (ROS) は心臓のリモデリングに対して、二次性伝達物質としてのシグナル分子として、あるいは直接心筋細胞を障害することで関与していると考えられている。本研究でも ARB の心肥大、間質線維化の抑制は、3-nitrotyrosine 染色で示されたように、ROS の産生抑制を伴っていた。以上の結果は ARB のもつ抗酸化作用が、高血圧患者における心房の構造的リモデリングを抑制する重要な機序の一つであることを支持するものである。

心筋細胞における ROS 産生部位の 1 つに NADPH オキシダーゼがある。Small G 蛋白のひとつである Rac1 は NADPH オキシダーゼを構成するコンポーネントであり、Rac1 の活性は NADPH オキシダーゼの活性と相関する。我々は ARB が SHR の左房組織における Rac1 の活性を抑制することを発見した。この結果は 3-nitrotyrosine 染色の結果とあわせ、ARB が NADPH オキシダーゼの活性を抑えることで ROS の産生を抑制している可能性を示唆している。高血圧患者においても、NADPH オキシダーゼを標的とした治療が心房リモデリング抑制につながるものと考えられる。

**【結語】** SHR において ARB は CCB に比し、心房の構造的リモデリングをより抑制した。ARB の効果は降圧作用と独立しており、酸化ストレス抑制を介している可能性が示唆された。ARB は CCB に比し、高血圧に関連した心臓リモデリング、Af を含めた心臓病の発症に対する抑制に、より効果的である可能性が示された。

(論文審査の要旨)

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) は心房細動 (Af) の新規発症を抑制するが、その機序は不明である。申請者らは自然発症性高血圧ラット (SHR) を用い、ARB とカルシウムチャンネル拮抗薬 (CCB) の心房への作用を比較検討した。

SHR を無治療群 (C 群)、アゼルニジピン群 (A 群)、オルメサルタン群 (O 群) で検討した。治療開始時の血圧に差はなく、14 週齢の収縮期血圧は C 群が治療群に比し有意に高値で、A 群と O 群では有意差を認めなかった。左心房の細胞面積は C 群、A 群、O 群の順に小さかった。心房の線維化率は O 群が A 群、C 群に比べ有意に低値であった。酸化ストレスの指標としての 3-nitrotyrosine 染色では、O 群では A 群 C 群に比べ低値で、Rac1 活性は O 群が A 群、C 群に比べ有意に低かった。TUNEL 法ではいずれの群でもアポトーシスは認められなかった。

SHR において ARB は心房肥大と繊維化を抑制しその機序に RAS と酸化ストレスが関わっている可能性があり、臨床での ARB による Af の新規発症の抑制機序には、心房リモデリングの抑制が推定された。以上の点を明らかにした点に学位論文としての価値を認める。