

論文内容の要旨

氏名	池田 智之			
学位の種類	博士 (医学)			
学位記番号	医第 1108 号			
学位授与の日付	平成 25 年 3 月 22 日			
学位授与の要件	学位規則第 5 条			
学位論文題目	ダールラット高血圧性心不全モデルにおけるバソプレッシン V1a 受容体拮抗薬の慢性投与効果およびバソプレッシン V2 受容体拮抗薬との併用効果に関する検討			
論文審査委員 (主査)	教授	宮崎	俊一	
(副主査)	教授	高橋	英夫	
(副主査)	教授	中尾	慎一	

**【背景】**  
心不全においてはバソプレッシンの活性化が認められ、臨床においても V2 受容体拮抗薬である Tolvaptan の有用性が認められている。一方バソプレッシン受容体には V2 受容体の他に V1a および V1b 受容体が存在するが、中でも V1a 受容体は血管や心筋に豊富に存在し血管収縮や心筋収縮への関与が示唆されている。したがって、心不全治療において V1a 受容体遮断による有効性が期待されるが、これまでの報告では結論は出していない。そこで今回我々は、ダールラット高血圧性心不全モデルを用いて、V1a 受容体拮抗薬 OPC21268 の長期投与による効果、さらには Tolvaptan との併用効果についても検討を行った。

**【方法】**  
ダール食塩感受性ラットにおいて、心肥大が完成する 11 週齢の時点から、OPC21268 投与群 (n=18)、Tolvaptan 投与群 (n=14)、OPC21268+Tolvaptan 併用群 (n=19)、偽薬投与群 Control 群 (n=16) の 4 群に分け生命予後を比較した。心不全期 (17 週齢) にかけての血圧、心拍数、尿所見の経時的な変化を評価し、さらに心不全期における心臓エコー所見、血液 / 腎機能所見、心臓 / 腎臓組織における遺伝子発現および組織学的所見の差異についても検討を加えた。

**【結果】**  
経過中 OPC21268 投与による血圧への影響は認めなかった。OPC21268 の投与にて生存期間の有意な改善は認められなかったが、心臓においては心不全期における左室内径短縮率の改善効果が認められた (OPC21268 群 33.8±6.04% vs. Control 群 26.1±2.68%, p<0.01)。左室心筋における遺伝子発現にては、V1aR, ANP,  $\beta$ MHC の発現亢進が抑制されていた。また腎臓においては、クレアチニンクリアランスの改善 (OPC2126 群 0.70±0.05 vs. Control 群 0.51±0.08, p<0.01) に加えて、腎臓組織障害の進展が抑制されていた。レニンおよび Collagen の遺伝子発現が抑制されていた。また、Tolvaptan との併用により生命予後の改善効果がみられた。

**【結論】**  
高血圧性心不全モデルラットにおいて、V1a 受容体拮抗薬 OPC21268 長期投与により予後改善効果は認められなかったが、心筋ならびに腎臓に対する保護効果が認められた。更には、Tolvaptan との併用による効果も認められた。

博士論文の印刷公表	公表年月日	出版物の種類及び名称
	平成 24 年 月 公表予定	出版物名 近畿大学医学雑誌 第 38 巻 第 1・2 号
	公表内容	平成 24 年 月 発行予定
	全文と要約	

## 論文審査結果の要旨

背景：心不全においてはバソプレッシンの活性化が認められ、臨床においても V2 受容体拮抗薬である Tolvaptan の有用性が認められている。一方バソプレッシン受容体には V2 受容体の他に V1a および V1b 受容体が存在するが、中でも V1a 受容体は血管や心筋に豊富に存在し血管収縮や心筋収縮への関与が示唆されている。したがって、心不全治療において V1a 受容体遮断による有効性が期待されるが、これまでの報告では結論は出ていない。そこで我々は、ダールラット高血圧性心不全モデルを用いて、V1a 受容体拮抗薬 OPC21268 の長期投与による効果、さらには Tolvaptan との併用効果についても検討を行った。

方法：ダール食塩感受性ラットにおいて、心肥大が完成する 11 週齢の時点から、OPC21268 投与群 (n=18)、Tolvaptan 投与群 (n=14)、OPC21268+Tolvaptan 併用群 (n=19)、偽薬投与群 Control 群 (n=16) の 4 群に分け生命予後を比較した。心不全期(17 週齢)にかけての血圧、心拍数、尿所見の経時的な変化を評価し、さらに心不全期における心臓エコー所見、血液/腎機能所見、心臓/腎臓組織における遺伝子発現および組織学的所見の差異についても検討を加えた。

結果：経過中 OPC21268 投与による血圧への影響は認めなかった。OPC21268 の投与にて生存期間の有意な改善は認められなかったが、心臓においては心不全期における左室内径短縮率の改善効果が認められた (OPC21268 群  $33.8 \pm 6.04\%$  vs. Control 群  $26.1 \pm 2.68\%$ ,  $p < 0.01$ )。左室心筋における遺伝子発現にては、V1aR, ANP,  $\beta$  MHC の発現亢進が抑制されていた。また腎臓においては、クレアチンクリアランスの改善 (OPC21268 群  $0.70 \pm 0.05$  vs. Control 群  $0.51 \pm 0.08$ ,  $p < 0.01$ ) に加えて、腎臓組織障害の進展が抑制されていた。レニンおよび Collagen の遺伝子発現が抑制されていた。また、Tolvaptan との併用により生命予後の改善効果がみられた。

結論：高血圧性心不全モデルラットにおいて、V1a 受容体拮抗薬 OPC21268 長期投与により予後改善効果は認められなかったが、心筋ならびに腎臓に対する保護効果が認められた。更には、Tolvaptan との併用による効果も認められた。

一般に、心不全はあらゆる心疾患の末期に認められる一種の症候群であり、その病態は多岐にわたると理解されている。本研究において用いたダール食塩感受性ラットは高血圧による後負荷増大から心肥大を生じ、その後左室機能が低下するモデルである。本実験では左室における mRNA 発現に関しては心筋肥大マーカーである ANP や  $\beta$  MHC 発現亢進が抑制されており、OPC21268 の心肥大抑制効果を示唆する所見であった。一方で心筋での抗線維化効果に関しては、OPC21268 投与群にて左室におけるコラーゲン等の遺伝子発現の抑制は認められなかったものの、組織所見においては心筋線維化面積が有意に抑制されており、V1a 受容体遮断による心筋線維化抑制効果が示された。臨床的にも心肥大から心不全に至る段階では心筋の繊維化が認められることが知られており、その病因として V1R 受容体の関与が示唆される結果であった。ただし、心筋の繊維化は multi-factorial な現象であり、既に報告されている心筋のレニンアンジオテンシン系や炎症性機転などの複雑な関与が想定されている。これらの既知の機序と関連した結果である可能性は排除しないが、本研究においては薬物投与による血圧の降下作用は認めなかった。この事からは、今回の心肥大ならびに線維化の抑制効果は心筋への直接作用であろうと思われる。

以上、V1a 受容体拮抗薬は心臓および腎臓に直接作用して心臓保護に働いたと推定される。これまでは心筋梗塞モデルや短期間の実験期間では V1a 受容体拮抗薬は心機能を改善しないという報告があるが、今回の研究によって、高血圧性心不全において長期間観察することで心機能が改善し、トルバプタンとの併用で心不全死亡を軽減することを示すことができた。この研究結果は従来の研究とは視点を変えた新しい考え方を示すものであり、本研究は学位論文に相当する研究であると判断される。