

論文内容の要旨

氏名	高瀬 徹
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第1090号
学位授与の日付	平成24年3月22日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	肥大及び、不全心筋におけるバソプレッシン V1a 受容体の役割：心不全におけるバソプレッシン V1a 受容体の役割
論文審査委員 (主査)	教授 宮崎 俊一
(副主査)	教授 有馬 秀二
(副主査)	教授 高橋 英夫

【目的】

心筋リモデリング進行や心不全の発症にはさまざまな病態生理機構が関与している。心筋リモデリングは、基本的には心臓への血行動態負荷により引き起こされる。そのプロセスにおいて神経体液性因子の異常は病態を悪化させ、特に重症の心不全患者では血漿バソプレッシン濃度が高いことが報告されており、心不全の病態生理の面からは、有害な作用を起こしている可能性が高い。バソプレッシン V1a 受容体は心筋においては血管平滑筋、心筋細胞に多く発現し、血管収縮や陽性変力作用、細胞増殖を起こす。しかしながら、長期間にわたる V1a 受容体の抑制効果とそのメカニズムは未だ不明である。このため、野生型 (WT) と同じ表現型を示す V1a 受容体欠損マウス (V1aRKO) を使用し、アンギオテンシン II (AngII) 持続投与もしくは、大動脈縮窄による急性圧負荷による心筋リモデリングと心不全の発症に対して、V1a 受容体の抑制が有用か否かを検討し、その作用機序の分子メカニズムも検討した。

【方法】

実験 1：生後 12 週の V1aRKO マウス (n=8) と WT マウス (n=8) に AngII を 2 週間持続注入した。2 週間後に体重、血圧、脈拍を測定した。そしてマウスを屠殺し、心臓を摘出し、心臓の各種 mRNA の発現を定量評価し、更に組織学的解析を施行した。

実験 2：生後 12 週の V1aRKO マウス (n=36) と WT マウス (n=35) に大動脈縮窄術 (Transverse Aortic Constriction: TAC) を施行した。体重測定と経胸壁心臓超音波検査を TAC 施行後 3 日目、2 週目、8 週目において施行した。そしてマウスを TAC 施行 3 日目 (n=18)、2 週目 (n=24)、8 週目 (n=29) に屠殺し、心臓を摘出し左室心筋の各種 mRNA 発現を定量評価し、更に組織学的解析を行った。

【結果】

実験 1：AngII 注入後、血圧は両群で同様に上昇したが V1aRKO マウスにおいては左室心筋の Masson's trichrome 染色による解析にて心筋線維化は有意に抑制され、心筋重量増加も抑制されていた。線維化因子発現も V1aRKO マウスで有意に抑制されていた。しかし心肥大マーカーは 2 群間で差はなかった。

実験 2：心臓超音波検査で WT 群では TAC 後 8 週で心機能の低下を認め、解剖所見からは肺うっ血を認めた。一方 V1aRKO マウスでは、TAC 後 2 週で心筋線維化が有意に抑制され、更に TAC 後 8 週では、心不全の発症が抑制され、線維化因子は有意に抑制された。

【結論】

本研究により V1a 受容体は、アンギオテンシン II あるいは急性圧負荷による心筋線維化に関与しており、V1a 受容体を慢性的に抑制する事は心筋の線維化を抑制し心不全発症を予防する可能性が示唆された。

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
	公表内容	近畿大学医学雑誌 第37巻 第3号
	全文と要約	平成24年 月 発行予定

## 論文審査結果の要旨

目的 心筋リモデリング進行や心不全の発症にはさまざまな病態生理機構が関与している。心筋リモデリングは、基本的には心臓への血行動態負荷により引き起こされる。そのプロセスにおいて神経体液性因子の異常は病態を悪化させ、特に重症の心不全患者では血清バゾプレッシン濃度が高いことが報告されており、心不全の病態生理の面からは、有害な作用を起こしている可能性が高い。バゾプレッシン V1a 受容体は心筋においては血管平滑筋、心筋細胞に多く発現し、血管収縮や陽性変力作用、細胞増殖を起こす。しかしながら、長期間にわたる V1a 受容体の抑制効果とそのメカニズムは未だ不明である。このため、野生型(WT)と同じ表現型を示す V1a 受容体欠損マウス(V1aRKO)を使用し、アンギオテンシン II (Ang II) 持続投与もしくは、大動脈縮窄による急性圧負荷による心筋リモデリングと心不全の発症に対して、V1a 受容体の抑制が有用か否かを検討し、その作用機序の分子メカニズムも検討した。

方法 実験 1: 生後 12 週の V1aRKO マウス (n=8) と WT マウス (n=8) に Ang II を 2 週間持続注入した。2 週間後に体重、血圧、脈拍を測定した。そしてマウスを屠殺し、心臓を摘出し、心臓の各種 mRNA の発現を定量評価し、更に組織学的解析を施行した。実験 2: 生後 12 週の V1aRKO マウス (n=36) と WT マウス (n=35) に大動脈縮窄術 (Transverse Aortic Constriction: TAC) を施行した。体重測定と経胸壁心臓超音波検査を TAC 施行後 3 日目、2 週目、8 週目において施行した。そしてマウスを TAC 施行 3 日目 (n=18)、2 週目 (n=24)、8 週目 (n=29) に屠殺し、心臓を摘出し左室心筋の各種 mRNA 発現を定量評価し、更に組織学的解析を行った。

結果 実験 1: Ang II 注入後、血圧は両群で同様に上昇したが V1aKO マウスにおいては左室心筋の Masson's trichrome 染色による解析にて心筋線維化は有意に抑制され、心筋重量増加も抑制されていた。線維化因子発現も V1aKO マウスで有意に抑制されていた。しかし心肥大マーカーは 2 群間で差はなかった。実験 2 心臓超音波検査で WT 群では TAC 後 8 週で心機能の低下を認め、解剖所見からは肺うっ血を認めた。一方 V1aKO マウスでは、TAC 後 2 週で心筋線維化が有意に抑制され、更に TAC 後 8 週では、心不全の発症が抑制され、線維化因子は有意に抑制された。

結論 本研究により V1a 受容体は、アンギオテンシン II あるいは急性圧負荷による心筋線維化に関与しており、V1a 受容体を慢性的に抑制する事は心筋の線維化を抑制し心不全発症を予防する可能性が示唆された。

本研究は心不全の発症機序の一つとしてバゾプレッシンの役割が重要であることを、心筋線維化、心エコー所見、遺伝子発現の差異から証明した研究であり、臨床的にも大きな知見である。研究内容はノックアウトマウスを用いた基礎実験であるが、研究結果はヒトにおける心不全機序の解明とその治療に新しい考え方をもたらすものであり、学位論文に値する研究である。