

## 学位論文内容の要旨

| 論文提出者氏名  | 論文審査担当者   |
|--|---|
| 奥村 謙一  | 主査 教授 宮 崎 瑞 夫<br>副査 教授 玉 井 浩<br>副査 教授 北 浦 泰<br>副査 教授 花 房 俊 昭<br>副査 教授 鏡 山 博 行 |
| 主論文題名<br><b>Beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in adriamycin-induced cardiomyopathy in hamsters</b><br>(アドリアマイシン心筋症ハムスターモデルにおけるアンジオテンシン変換酵素阻害薬の心筋保護効果)   |   |
| 学位論文内容の要旨  |   |
| <p>《研究目的》<br/>           アンジオテンシン II (Ang II) はさまざまな組織内で <b>angiotensin-converting enzyme (ACE)</b> によって Ang I より産生される。Ang II は心臓において心肥大形成に関与しており、その組織構造の改変にも寄与していることが広く知られている。ところが、Ang II を産生する酵素は、ヒト心臓組織においては ACE 以外にも見つかっており、キマーゼと同定されている。加えて、心臓キマーゼの活性化は心筋リモデリングにおいて重要な役割を果たしていると言われている。</p> <p>抗腫瘍薬の一つであるアドリアマイシンには、用量依存性の慢性心毒性があり、致命的な心不全へいたる。アドリアマイシン心筋症において、Ang II の病態生理学的役割は明らかではない。本研究では、心臓における局所産生 Ang II に着目し、キマーゼ依存性の Ang II 産生経路を心臓組織内に備えるハムスターを用いて、アドリアマイシン心筋症モデルにおける ACE とキマーゼの動態解析と ACE 阻害薬の効果を検討した。</p> <p>《方法》<br/>           1) モデル作製: 雄性シリアンハムスターに、アドリアマイシンを 6 回に分けて、1 回 2mg/kg、2 週間(合計 12mg/kg)腹腔内投与した (n=50)。コントロールには同容量の生理食塩水を腹腔内投与した。アドリアマイシンを最終投与した後(第 14 日)、ピークル群と ACE 阻害薬投与群の 2 群に分け、ACE 阻害薬投与群では、ACE 阻害薬(lisinopril)を 1 日 1 回 20mg/kg を経口投与した。各群 25 匹とし、最終投与 2 週間後(第 28 日)、生存していた全てのハムスターの心機能を測定した。<br/>           2) ACE およびキマーゼ活性測定: 心臓組織より得た抽出液を用いて、ACE およびキマーゼ活性を測定した。ACE 活性は合成基質 Hippuryl-His-Leu (HHL) を使用し、高速液体クロマトグラフィーにて測定した。キマーゼ活性は、Ang I を基質とし、ACE 阻害薬存在下に産生される Ang II 産生量をキマーゼ活性として測定した。<br/>           3) 心機能測定: ハムスターを麻酔下に気管内挿管し、左総頸動脈より挿入したカテーテルにて全身血圧を測定した。次に、人工呼吸管理下に胸腔内開胸し、カテーテルを心尖部より左心室内に挿入し、peak +dP/dt (+dP/dt) と peak -dP/dt (-dP/dt) を測定した。</p> |   |

#### 《結果》

1) 死亡率:各群 25 匹に投与開始、ビーグル群では第 21-28 日の期間に 9 匹死亡し、最終死亡率は 44%であった。ACE 阻害薬投与群では第 14-28 日の期間に 3 匹死亡し、最終死亡率は 12%であった。Kaplan-Meier 生存率分析では、ACE 阻害薬は、アドリアマイシン心筋症ハムスターの死亡率を有意に改善した( $P<0.05$ )。

2) 心重量/体重比:心重量/体重比は、ビーグル群で有意に増加していた( $P<0.01$ )。ACE 阻害薬投与群は、ビーグル群に比べ有意に小さく( $P<0.01$ )、コントロール群と ACE 阻害薬投与群の 2 群間には有意差を認めなかった。

3) 酵素活性:ビーグル群の心臓 ACE 活性はコントロールに比べ有意に増加していた(コントロール群,  $56.29\pm 3.54$  mU/g tissue; ビーグル群,  $121.86\pm 23.62$  mU/g tissue)。しかし、ビーグル群の心臓キマーゼ活性はコントロール群と有意差はなかった(コントロール群,  $2.59\pm 0.40$  mU/g tissue; ビーグル群,  $2.10\pm 0.27$  mU/g tissue)。ACE 阻害薬によって心臓 ACE 活性はビーグル群の 40.2%にまで抑制された。一方、心臓キマーゼ活性は ACE 阻害薬によってビーグル群の約 1.8 倍に増加していた。

4) 心機能:ビーグル群と ACE 阻害薬投与群の 2 群間の平均血圧には差がなかった(コントロール群,  $116\pm 8.1$  mmHg; ビーグル群,  $98\pm 5.9$  mmHg; ACE 阻害薬投与群,  $98\pm 4.5$  mmHg)。ビーグル群の+dP/dt は、コントロール群に比べ有意に低下していた。ビーグル群の-dP/dt は、コントロール群に比べ、統計学的に有意差はないが( $P=0.053$ )、低い傾向にあった。ACE 阻害薬投与群では、+dP/dt、-dP/dt ともに有意に改善していた( $p<0.01$ )。

#### 《考察》

アドリアマイシンは、ハムスターに心機能の有意な低下、心肥大を引き起こし、高い死亡率を示した。このアドリアマイシン心筋症ハムスターモデルでは、心臓 ACE 活性は増加しており、ACE 阻害薬による治療は、心機能、心肥大、死亡率を改善させた。一方、心臓キマーゼはこのモデルでは変化しなかった。ACE 阻害薬投与群のキマーゼ活性は上昇していたが、死亡率、心機能は改善しており、ACE 抑制はキマーゼによる代償性の Ang II 産生を上回っていると考えられる。Ang II は心肥大、線維芽細胞を増殖させ、コラーゲン合成を促進させ、これらの現象は心筋梗塞後や高血圧の終末期に見られる慢性心不全の進行の主要な原因と考えられている。ACE 阻害薬および Ang II タイプ 1 受容体拮抗薬による治療は、これらの Ang II の作用を阻害することにより心機能、リモデリングを改善し、結果として死亡率を減少させる。臨床では、利尿剤やジギタリスなどの心不全治療を受けているアドリアマイシン心筋症患者に対しての ACE 阻害薬投与が心不全症状の改善をもたらした報告がある。本研究の成果はアドリアマイシン投与による心臓 ACE の活性化が、心筋症の進行に密接に関与していることを示唆しており、従って Ang II の抑制がその治療として有用であることを示すものである。

#### 《まとめ》

アドリアマイシン心筋症において、心臓組織内における Ang II 産生に伴う心筋リモデリングは、心臓 ACE 活性の増加によるものであり、また ACE 阻害薬による心筋保護効果は死亡率を有意に改善することを初めて示した。

## 審査結果の要旨および担当者

|  |         |   |       |
|--|---------|---|-------|
| 報告番号   | 甲 第678号 | 氏名  | 奥村 謙一 |
| 論文審査担当者  |         | 主査 教授 宮崎 瑞夫<br>副査 教授 玉井 浩<br>副査 教授 北浦 泰<br>副査 教授 花房 俊昭<br>副査 教授 鏡山 博行 |       |
| 主論文題名<br>Beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in adriamycin-induced cardiomyopathy in hamsters<br>(アドリアマイシン心筋症ハムスターモデルにおけるアンジオテンシン変換酵素阻害薬の心筋保護効果)  |         |   |       |
| 論文審査結果の要旨  |         |   |       |
| <p>本研究は、抗腫瘍療法において臨床問題となっているアドリアマイシン心筋症における ACE とキマーゼの役割を明らかにし、ACE 阻害薬の心筋保護効果を示した研究である。</p> <p>申請者はハムスターのアドリアマイシン心筋症モデルを作製し、これを用いて以下の結果を得ている。</p> <p>(1) アドリアマイシン心筋症ハムスターはコントロール群と比較し、有意な心肥大、心機能低下を引き起こし、高い死亡率を認めている。</p> <p>(2) アドリアマイシン心筋症ハムスターにおいて、心臓 ACE 活性はコントロール群に対して、有意に増加していたが、心臓キマーゼ活性はコントロール群と有意差は認めていない。</p> <p>(3) ACE 阻害薬投与群では、ビークル群と比較し、心肥大、心機能、死亡率が有意に改善していた。また、ACE 阻害薬投与群では、ビークル群に対して、心臓 ACE 活性は有意に抑制され、他方、心臓キマーゼ活性は ACE 阻害薬によって代償性と思われる増加を示している。</p> <p>これらの結果は、アドリアマイシン心筋症の心臓 Ang II 産生においてキマーゼよりも ACE が心肥大、心機能低下、高い死亡率に関与していること、ACE 阻害薬による治療は、心臓 ACE 活性を阻害することにより心筋保護効果を発揮し、結果的に死亡率を低減できることを動物実験において初めて示したものである。申請者によって得られたこれらの結果は、アドリアマイシン心筋症に対する ACE 阻害薬の有用性に対して作用機序をはじめ示すもので、組織 Ang II の薬物による抑制により本症例の治療の可能性を呈示するものである。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第9条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌)<br/>Japanese Journal of Pharmacology 88: 183-188, 2002</p> |         |   |       |