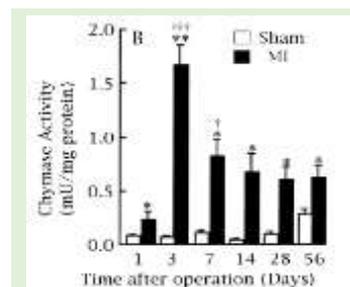


研究内容 (金 徳男)

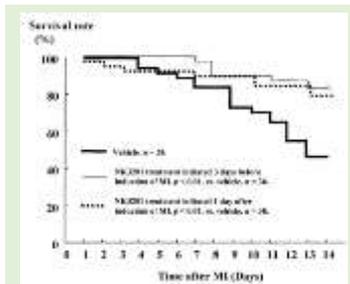
キマーゼがアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 以外のアンジオテンシン (Ang) II 産生酵素として当教室の先生方によって発見されて以来、30～40年の歳月が経とうとしています。個人的にもキマーゼに魅せられ、心血管疾患とキマーゼとの病態生理の解明のために研究を重ねてきました。

心不全とキマーゼ

肥満細胞に貯蔵されているキマーゼは脱顆粒後に細胞外へ放出されますとヒト、サル、イヌ、ハムスターの場合では ACE と同様に Ang I から Ang II へと効率よく変換させますが、ウサギとラットのキマーゼは Ang I をむしろ分解し、不活性フラグメントにしてしまうことが我々の研究によって明らかとなってきました。そこで、酵素学的にヒトと同様のキマーゼを持つハムスターを用いて冠動脈結紮後の心不全モデルの作製を試みたところ、不全心臓組織におけるキマーゼ活性が有意に増加していることを見出しました。また、キマーゼ阻害薬の投与は、不全心臓組織のキマーゼ活性を有意に抑制すると同時に、心機能の改善効果に伴う死亡率への改善効果をも認めており、心不全におけるキマーゼの重要な役割が示されました。



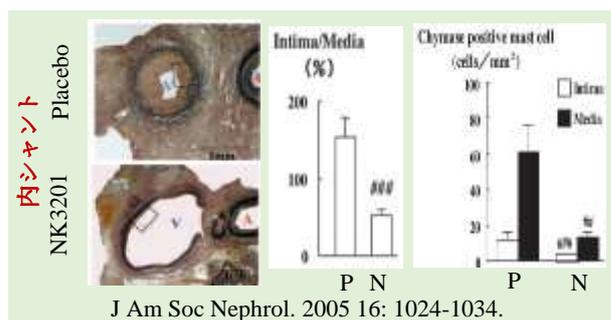
Jpn J Pharmacol. 2001;86:203-214.



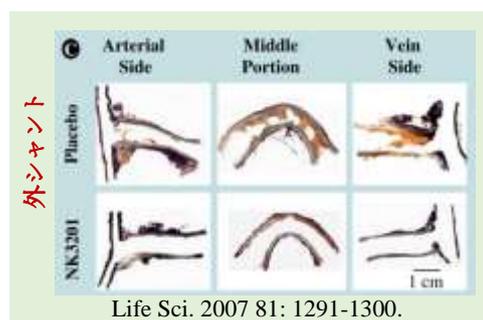
Cardiovasc Res. 2003;60:413-420.

2、血管内膜肥厚とキマーゼ

腎透析患者のバスキュラーアクセスには自己動静脈 (内シャント) あるいは人工血管 (外シャント) によるシャント術が施されますが、その後の血管狭窄によるバスキュラーアクセス不全が臨床で大きな問題になりつつあります。そこで、イヌを用いた内、外シャントモデルの作製を試みました。結果、血管狭窄部位においてキマーゼ陽性細胞の多数の集積を認め、また、キマーゼ阻害薬 (NK3201) の投与によっては、内と外シャントを問わず、シャント作製後に起こってくる血管内膜肥厚に対する大きく抑制効果を確認できました。このようなことから、シャント作製後に集積するキマーゼ陽性細胞の増加が本病態に深く関与する可能性が示されました。



J Am Soc Nephrol. 2005 16: 1024-1034.



Life Sci. 2007 81: 1291-1300.