

(50)

氏名(生年月日) ^{イチ} ^{カワ} ^{ケン} ^{イチ} ^{ロウ}
市川健一郎

本 籍
学位の種類 博士(医学)

学位授与の番号 乙第1675号

学位授与の日付 平成8年10月18日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)

学位論文題目 **Endogeneous endothelin-1 mediates cardiac hypertrophy and switching of myosin heavy chain gene expression in rat ventricular myocardium**
(ラット心筋における内因性エンドセリン-1の心肥大およびミオシン重鎖遺伝子発現の調節に関する研究)

論文審査委員 (主査) 教授 細田 瑛一
(副査) 教授 出村 博, 内山 竹彦

論文内容の要旨

〔目的〕

Endothelin-1 (以下 ET-1) は強力な血管収縮, 平滑筋増殖作用を持つペプチドであるが, 最近培養心筋細胞に対しても増殖作用を持つことが指摘されている。本研究では生体内での心肥大形成における ET-1 の役割を明らかにする目的で, 圧負荷による心肥大形成に対する ET-1 受容体拮抗薬の効果を中心として引き起こされるミオシン重鎖遺伝子発現の変化を含めて検討した。

〔方法〕

4週齢の雄のラットを用い, モノクロタリン (以下 MCT) 投与 (60mg/kg) により肺高血圧およびこれによる右室肥大を作製した。Endothelin-A (以下 ET-A) 受容体拮抗薬 FR139317 (以下 FR) の右室肥大抑制効果を, 対照群 (10匹), MCT 群 (9匹), MCT+FR 群 (10匹) の3群において, 以下の項目について検討した。①血行動態 (右室圧, 大動脈圧), ②心室重量 (右室, 左室+心室中隔), ③ピロリン酸ゲル電気泳動によるミオシン重鎖アイソフォーム発現パターン, ④S1ヌクレアーゼマッピング法によるミオシン重鎖アイソフォーム遺伝子発現パターン。

〔結果〕

MCT 群と MCT+FR 群では右室圧/大動脈圧比は対照群より上昇し右室への圧負荷が形成されていたが, 両群間にはその程度に差はなかった。右室/左室+

心室中隔重量比は MCT 群, MCT+FR 群ともに増加し右室肥大が形成されたが, 両群間を比較すると MCT+FR 群の方が MCT 群に比べて低かった ($p < 0.01$)。心肥大時に出現する β ミオシン重鎖アイソフォームの割合も MCT 群, MCT+FR 群ともに増加していたが, 両群を比べると MCT+FR 群の方が MCT 群に比べて有意に低かった ($p < 0.01$)。更に β ミオシン重鎖アイソフォームの遺伝子発現も対照群と比較すると両群とも増加していたが, その増加の程度は MCT 群に比べて MCT+FR 群の方が有意に低かった ($p < 0.025$)。

〔考察〕

本研究で得られた結果は, MCT による肺高血圧がもたらす右室肥大を ET-A 受容体拮抗薬が抑制することを示している。この抑制効果は肺高血圧の軽減なしに起こっていること, また心肥大時における心筋ミオシン重鎖のような主要収縮蛋白の遺伝子発現レベルを変化させていることから, 内因性の ET-1 が生体内で ET-A 受容体を介して圧負荷とは独立して心筋細胞に直接作用し, 遺伝子レベルで心肥大の進展に関与していることが示唆される。

〔結論〕

ET-1 は, 生体内で圧負荷とは独立して, 心肥大の形成, 進展に心筋細胞内の遺伝子発現レベルで関与する。

論文審査の要旨

本論文は ET-1 の関連するモノクロタリンによる実験的肺高血圧で、右室肥大が形成される機序に圧負荷と独立して、心筋エンドセリン-1 (ET-1) 受容体を通しての ET-1 の直接作用が関与していることを、ET-1 受容体拮抗薬を用い β ミオシン重鎖アイソフォーム遺伝子発現を指標として確認した研究である。

内因性 ET-1 が心筋の ET-1 受容体を介して直接心肥大の進展に関与していることを示した研究で、高血圧の治療と心肥大の抑制を目標に、ET-1 受容体拮抗薬の臨床応用が期待される根拠の一つとなる有用な論文である。

主論文公表誌

Endogeneous endothelin-1 mediates cardiac hypertrophy and switching of myosin heavy chain gene expression in rat ventricular myocardium (ラット心筋における内因性エンドセリン-1 の心肥大およびミオシン重鎖遺伝子発現の調節に関する研究)

Journal of American College of Cardiology
Vol 27 No 5, 1286-1291頁 (1996年4月発行)
市川健一郎, 日臺智明, 屋田千佳子, 木全心一,
松岡瑠美子, 細田瑛一, 川名正敏, Thomas
Quertermous

副論文公表誌

Influence of plasma lipoprotein (a) levels on coronary vasomotor response to Acetylcholine (冠動脈のアセチルコリンに対する反応における血清リポ蛋白 (a) の影響). J Am Coll Cardiol 26(5): 1242-1250 (1995) 鶴見由起夫, 長嶋浩貴, 市川健一郎, 住吉徹哉, 細田瑛一