

琉球大学学術リポジトリ

創薬に資する急性心筋梗塞モデルの開発： 2/3腎摘トリプル一酸化窒素合成酵素欠損マウス

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学 公開日: 2014-12-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 内田, 太郎, Uchida, Taro メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/29976


(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Development of an Experimentally Useful Model of Acute Myocardial Infarction: 2/3 Nephrectomized Triple Nitric Oxide Synthases-Deficient Mouse

(創薬に資する急性心筋梗塞モデルの開発: 2/3 腎摘トリプル一酸化窒素合成酵素欠損マウス)

氏名 内田 太郎 

【背景】

急性心筋梗塞（AMI）は、冠動脈血流の途絶により、心筋細胞の壊死を来す疾患である。

冠動脈再灌流療法を含めた近年の治療法の進歩により、AMIの院内死亡率は10%未満にまで大幅に低下した。しかし、全体の死亡率は約30%と依然非常に高い。これは、AMIを発症した患者のほとんどが、病院に到着する前に突然死を引き起こすためである。致死性不整脈、心原性ショック、心臓破裂などの重篤な合併症がひとたび生じれば、院外で患者を救命することはほとんど不可能である。従って、AMIの征圧には、予防戦略の研究・開発が極めて重要である。しかし、実験的に有用なAMIモデルが全くないため、その研究・開発は大きく立ち後れている。我々は過去に、一酸化窒素合成酵素完全欠損（triple NOSs^{-/-}）マウスがAMIを自然発症することを報告したが、残念ながら、その発症には約1年もの長期間を要し実験に有用なモデルではなかった。一

方、慢性腎臓病患者は早期にAMIを引き起こす。基礎研究では、腎臓を亜全摘した動物が慢性腎臓病モデルとして使用されている。

【目的】

以上の背景を踏まえて、本研究では、実験に有用なAMIモデルを確立するために、triple NOSs-/-マウスにおけるAMIに対する腎臓亜全摘(NX)の効果を検討した。

【方法と結果】

オスのtriple NOSs-/-マウスに2/3NXを施行した。

2/3NX triple NOSs-/-マウスは、術後4ヶ月以内の早期にAMIを発症し突然死した。術後2ヶ月

の2/3NX triple NOSs-/-マウスには、心電図のST上昇、

Heart rate variabilityの低下、心エコーでの局所壁運動

異常、及び冠動脈硬化病変形成が認められた。

機序の検討では、心血管危険因子（高血圧、

高脂血症、高血糖）、循環血中骨髓由来血管平

滑筋前駆細胞数（動脈硬化促進因子）の増加、

及び心臓 stromal cell-derived factor (SDF)-1 α (骨髄由来血管平滑筋前駆細胞の走化因子) の増加が認められた。さらに、血漿アンジオテンシン II レベル (レニン-アンジオテンシン系活性化の指標) の増加、及び尿中 8-イソプロスタニンレベル (酸化ストレスの指標) の増加が観察された。重要なことに、臨床用量のアンジオテンシン II 1型受容体拮抗薬 irbesartan 及びカルシウムチャネル拮抗薬 amlodipine の併用投与は、上記異常所見をすべて有意に改善し、AMI の発症を有意に予防し、予後を有意に改善させた。

【結論】

2/3NX triple NOSs^{-/-} マウスは、実験に有用な世界初の AMI モデルである。このマウスの AMI の成因には、心血管危険因子、骨髄由来血管平滑筋前駆細胞、レニン-アンジオテンシン系活性化、及び酸化ストレスが関与していることが示唆された。