

(別紙様式第3号)

医研第299号

論 文 要 旨

論 文 題 目

Pioglitazone, a Thiazolidinedione Derivative, Attenuates Left Ventricular Hypertrophy and Fibrosis in Salt Sensitive Hypertension

(チアゾリジン誘導体であるピオグリタゾン[®]は食塩感受性高血圧の左室肥大及び線維化を減少させる)

氏名 仲本 みのり



【背景】インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン系薬剤（TZD）は、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ を刺激し、心血管障害を抑制することが報告されている。食塩感受性高血圧では、心肥大や心線維化を認め、心不全へ到りやすいことが知られているが、TZDの食塩感受性高血圧における心臓への影響についてはいまだ不明である。我々は、食塩感受性高血圧モデルであるダール食塩感受性（DS）ラットを用い、TZDの一つであるピオグリタゾンの心臓への影響を検討した。また、アンジオテンシン受容体拮抗薬であるカンデサルタンがDSラットの心臓において保護効果を認めることが示唆されており、これを対照とした。

【方法】雄性DSラット6週齢を用い、低塩食群（0.3%）、高塩食群（8%）、高塩食＋ピオグリタゾン（10mg/kg/日、経口）群、高塩食＋カンデサルタン（4mg/kg/日、経口）群の4群に分け、10週

で増加する心体重比と左室壁肥厚の改善を認めしたが、カンデサルタン群でのみ左室径は減少した。心臓の組織学的所見では、高食塩群では心筋サイズや線維化の増大を認め、ピオグリタゾン投与によりこれらは有意に改善した。高食塩群において認められたコラーゲンタイプ I、トランスフォーミンググロースファクター β の遺伝子発現の増加、MMP 2 活性の増加をピオグリタゾンは抑制した。血中及び心臓組織における T B A R S 値は高食塩群で低食塩群と比べ有意に増加しており、ピオグリタゾン投与により減少した。これらの変化はカンデサルタン群とピオグリタゾン群とで同程度であった。

【結論】ピオグリタゾンは食塩感受性高血圧における心臓の肥大や線維化を抑制した。この機序として、ピオグリタゾンによる降圧効果とともに、酸化ストレスの抑制、インスリン抵抗性の改善が関与している可能性が示唆された。

平成19年11月7日

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	* 課程博 論文博	第 号	氏名	仲本 みのり
論文審査委員	審査日	平成 19 年 11 月 7 日		
	主査教授	高須 信行		
	副査教授	藤田 次郎		
	副査教授	加藤 誠也		
(論文題目)				
Pioglitazone, a Thiazolidinedione Derivative, Attenuates Left Ventricular Hypertrophy and Fibrosis in Salt Sensitive Hypertension				
(論文審査結果の要旨)				
上記論文に関して、研究にいたる背景と目的、研究内容、研究成果の意義と学術的水準について検討し、以下の審査結果を得た。				
1. 研究の背景と目的				
長期にわたる圧負荷は左室肥大を生じ、心不全を引き起こす。食塩感受性高血圧は臓器障害が起こりやすく、心臓においても臓器障害を認めることが知られている。				
PPAR γ リガンドでインスリン感受性改善薬のチアゾリジン誘導体は、抗炎症作用、抗酸化作用、抗線維化作用を有し、心障害にも保護効果を示す可能性を示唆されているが、食塩感受性高血圧の心臓に対する効果は不明確である。				
本研究では食塩感受性高血圧ラットに、チアゾリジン誘導体の一つであるピオグリタゾンを経口摂取させ、心肥大や線維化に対する作用を検討している。				
2. 研究内容				
食塩感受性ラットである Dahl 食塩感受性ラット (以下 DS ラット) を用い、低食塩群(0.3%)、高食塩群(8%)、高食塩+ピオグリタゾン(10mg/kg/day)治療群と高食塩+カンデサルタン(4mg/kg/day)治療群の4群に分け6週齢から16週齢までの治療を行っている。				
高食塩群は低食塩群に比べ重度の高血圧を呈し、心臓超音波検査で求心性の左室肥大を生じていた。組織学的には間質および心筋内血管周囲に高度の線維化および心筋細胞サイズの増大を認め、筋線維芽細胞の発現が増加していた、TGF- β 1、collagen type I、BNP の遺伝子発現、MMP2の活性が増加し、血液および左室の TBARS 値は増加していた。				
ピオグリタゾン治療は高食塩に伴う血圧の上昇を軽度低下させ、求心性の左室肥大を改善していた。組織学的には間質の線維化を抑制し、心筋内血管周囲の線維化の低下を示した。心筋細胞のサイズも有意に縮小させ、筋線維芽細胞数も減少させた。高食塩群に比べ、血清 glucose は減				

少傾向を示し insulin 値は有意に減少した。collagen type 及び TGF- β 1 の遺伝子発現、蛋白発現、MMP2 の活性を減少させ、血液及び左室の TBARS 値の上昇はなかった。

カンデサルタン治療による変化はピオグリタゾンによる変化とほぼ同程度であった。心肥大を改善したメカニズムを明らかにできなかったが、線維を溶解する MMP を増加させずむしろ減少させていたこと、筋線維芽細胞数が減少し、筋線維芽細胞への形質転換・増殖を促進する TGF- β 1 の遺伝子発現も減少していたことから、ピオグリタゾンは左室肥大における線維の産生過程を阻害したと考えられた。

3. 研究成果の意義と学術的水準

本研究ではピオグリタゾンを食塩感受性高血圧ラットに投与し、左室の肥大と線維化を改善することを示した。本研究の結果は、食塩感受性高血圧患者の左室肥大に対する治療としてチアゾリジン誘導体の臨床応用の可能性を示した点で意義がある。

その研究成果は、国際的に認められる水準にあるものと判断される。

以上により、本論文は学位授与に十分値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
 - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。