

(別紙様式第3号)

医研第297号

論 文 要 旨

論 文 題 目

Beneficial Effects of Pioglitazone on Left Ventricular Hypertrophy
in Genetically Hypertensive Rats

(遺伝性高血圧ラットの左室肥大に対するピオグリタゾンの改善効果)

氏 名 新里 朋子 

背景：糖尿病治療薬として用いられる P P A R γ リガンドであるチアゾリジン系薬物は、抗炎症作用や抗酸化作用、抗線維化作用を介して心血管障害の保護効果を示すと報告されているが、心肥大に対する効果については不明確である。また、この薬物の効果についての既存の報告では、動物モデルにおいて心血管病発症前から予防投与された実験に基づくものが多く、発症後の治療効果についての検討は少ない。本研究では、P P A R γ アゴニストであるピオグリタゾンの心肥大への治療効果を明らかにするために、高血圧性心肥大出現後の脳卒中易発症高血圧ラット (S H R S P) にピオグリタゾンを投与し、心臓の肥大やリモデリングへの作用について検討した。

方法：32週齢の雄性 S H R S P および正常血圧コントロール群として W K Y を用い、S H R S P の一部では24週齢よりピオグリタゾン (10 mg / kg / day) を8週間

が、組織学的に心筋細胞の肥大および心筋間質線維化を抑制し、形態学的に心肥大を改善した。また、コラーゲンタイプ1とBNPのmRNA発現およびCTGF蛋白発現、MMP2活性を有意に減少させた。しかし、コラーゲンタイプ3、TGF- β 1のmRNA発現、MMP9活性および活性酸素産生は抑制しなかった。

結論：SHRSPにおいて、ピオグリタゾン
は高血圧による左室の求心性リモデリングを
血圧と関係なく改善した。これはコラーゲン
産生減少や心筋間質の線維化の減少を伴って
いた。しかし、この効果は従来指摘されてい
るような降圧作用、TGF- β 1発現変化、
活性酸素産生変化を介するものではなかつ
た。

平成 19 年 10 月 5 日

(別紙様式第 7 号)

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	* <u>課程博</u> 第 号	氏名	新里 朋子
	論文博		
論文審査委員	審査日	平成 19 年 10 月 5 日	
	主査教授	植田 真一印	印
	副査教授	酒井 哲郎	印
	副査教授	岡 吉 幸 男	印
(論 文 題 目)			
Beneficial Effects of Pioglitazone on Left Ventricular Hypertrophy in Genetically Hypertensive Rats			
(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			
長期にわたる高血圧は心肥大を生じ、高血圧性心不全につながる。 PPAR γ リガンドでインスリン感受性改善薬の thiazolidine 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、高血圧性心肥大に対する効果は不明確である。 本研究ではすでに心肥大を生じている遺伝性高血圧ラットに、thiazolidine 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			
32 週齢の脳卒中易発症高血圧ラット(以下 SHRSP)および正常血圧コントロール群 Wistar-Kyoto ラット(以下 WKY)を用い、SHRSP の一部に 24 週齢からピオグリタゾン(10mg/kg/day)を 8 週間投与している。 無治療 SHRSP 群は WKY 群に比し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。左室の活性酸素産生量は著明に増加し、TGF- β 、collagen type I および type III、BNP の遺伝子発現、CTGF 蛋白発現、MMP2 および MMP9 の活性が増加していた。 ピオグリタオンは血圧に影響せずに、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も低下させる傾向を示した。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。血清 glucose および insulin は無治療 SHRSP に比べ、減少傾向を示した。左室の活性酸素産生量は変化させず、collagen type I および BNP の遺伝子発現、CTGF 蛋白発現、MMP2 の活性を減少させた。また、生存率を向上させた。

心肥大を改善したメカニズムを明らかににはできなかったが、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 CTGF 蛋白の発現も減少していたことから、ピオグリタゾンは高血圧性心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遺伝性高血圧ラットに高血圧性心肥大をすでに発症している 24 週齢から投与し、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、左室収縮機能の正常な高血圧患者の左室肥大に対する治療として thiazolidine 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。