

氏名（本籍） 藤井 応理（三重県）  
学位の種類 博士（医学）  
学位記番号 博士 第419号  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
学位授与年月日 平成14年6月5日  
学位論文題目 Bradykinin improves LV diastolic function under chronic ACE inhibition in heart failure  
(慢性心不全に対するACE阻害剤の長期投与により、内因性ブラジキニン  
は左心室拡張機能を改善する)

審査委員 主査 教授 松浦 博  
副査 教授 柏木 厚典  
副査 教授 浅井 徹

## 論文内容要旨

### 【背景】

あらゆる重症度の心不全患者において左室収縮能及び拡張能の低下が共に存在する。ACE阻害剤は心不全治療において有効であるとされているが、心機能改善効果において内因性ブラジキニン（以下、BK）がどのように関与しているかは、未だに明らかではない。

### 【目的】

我々はACE阻害剤であるエナラプリルとBK2型受容体阻害剤であるFR173657（以下FR）を右心室高頻度ペーシング心不全イヌモデルに長期投与（0.3mg/kg/day×14days）し、ACE阻害剤の心不全治療効果に及ぼす内因性BKの作用について検討した。

### 【方法】

- FRの投与量が適正で、受容体阻害が充分かを確認するために正常なイヌ（n=6）に対しFRを経口投与6時間後、BKをbolus injectionし対照群（プラセボ投与、n=6）との血圧降下作用を比較した。
- 正常群（n=6）、心不全（CHF, n=6）群、エナラプリル単独投与（ACEI、n=6）群、エナラプリル+FR併用（ACEI+BKB、n=6）群、の4群に対し血行動態、心エコー、体液性因子、左室自由壁心筋組織での遺伝子発現及び組織学的な比較検討を行った。

### 【結果】

- FR（0.3mg/kg）投与にて外因性BKの血圧降下作用は有意に抑制された。
- CHF群に比べ、ACEI群及びACEI+BKB群共に心収縮能の指標としての心拍出量、左室駆出率の有意な増加、dP/dtの増加傾向とレニン・アンジオテンシン系の抑制効果を認めたが、両治療群間では有意な差を認めなかった。また、血中ANP濃度はACEI群ではCHF群に比べ有意な低下を認めたが、ACEI+BKB群はACEI群に比べ有意に上昇していた。左室拡張能について、ACEI+BKB群ではACEI単独群に比較し左室拡張末期圧の有意な上昇と左室拡張期圧時定数(tau)の有意な遅延を認めた。左室心筋組織でのpicosirius red染色によるcollagen定量では心不全群に比較しACEI群では線維化は有意に抑制されていたがACEI+BKB群では線維化はCHF群と同程度にまで有意に増加していた。心筋に拍ける1型及び3型コラーゲンmRNAの発現はACEI群で有意に抑制されていたがACEI+BKB群ではACEI群に比べ有意に増加していた。また、eNOSmRNA及び筋小胞体Ca<sup>2+</sup>ATPase（SERCA2）mRNA発現はACEI+BKB群でACEI群に比べ有意に低下していた。

### 【考察】

BKは内皮に存在する2型受容体を介してeNOSを活性化しNO産生の増加により血管拡張を引き起こす。しかし、今回の研究においてFRの同時投与はエナラプリルの単独投与に比べ血圧や全身血管抵抗を変化させなかった。ACE阻害剤を長期投与されている心不全患者においてBK2型受容体阻害剤は前腕の血流を変化させなかったという報告がある反面、1型2型非選択性の受容体拮抗薬は血管収縮をもたらしたという報告もある。今回の我々の実験結果からは血管系に対する1型受容体の関与については明らかにされていないが、内因性のBKは少なくとも2型受容体経路では体血圧の調節には関与が少

ないように見受けられる。

心臓組織はアンジオテンシン2（以下、Ang2）やBK産生能力をもっており、同時にそれらの受容体も有することが確認されている。つまり、局所で産生されたホルモンはオートクラインまたはパラクラインにその組織構造を変化させることが可能であると考えられる。ゆえに左室形態や収縮能に変化が認められなかったのは、これらの指標がACE阻害剤による内因性BKの増強よりもむしろAng2の産生阻害による効果であることを示すものである。心拡張能異常の因子には、弛緩速度の低下、左室充填の抑制および受動的な弾性の障害の三つの要因があるが、本研究ではFRの同時投与により有意な左室充満圧の上昇とtauの遅延を確認した。これらの現象は、ACE阻害剤による左室拡張能の改善効果は内因性BKが関与していることを示唆するものである。

我々はさらに心筋拡張能の指標となるmolecular markerを測定した。ヒト心筋においてはSERCA2は拡張期に筋小胞体へのCa<sup>2+</sup>取り込みに重要な役割を果たす酵素であると考えられている。本実験ではSERCA2の蛋白量そのものを測定したわけではないが、mRNA発現量は正常心筋と不全心筋を区別する有益な因子であると考えた。ACE阻害剤の一種であるカプトプリルは心筋梗塞による心不全ラットモデルにおいて、筋小胞体のCa<sup>2+</sup>ポンプ活性の減少を抑制するとともにSERCA2のmRNAの発現も改善する。今回の研究結果では、エナラプリルはSERCA2のmRNAの発現を改善するがFRの同時投与はこの治療効果を悪化させている。このことより内因性BKは筋小胞体のCa<sup>2+</sup>輸送機能の改善により左室拡張能を改善していると考えられた。

NOはeNOS由来であれiNOS由来であれ左室収縮能と変時性に影響を及ぼすが、拡張期弛緩能にも重要な役割を果たす。単離されたguinea pigの心臓においてカプトプリルは収縮能に影響することなくtauを改善し、この作用はBK2型受容体阻害剤やNO阻害剤などにより阻害される。本研究では不全心において減少したeNOSmRNAの発現をエナラプリルは増加させ、FRの同時投与はその作用を阻害した。

Ang2とアルドステロンは共に心筋の繊維化におけるコラーゲン産生を増強する一方、BKはフィブロネクチンと1型及び3型コラーゲンを蛋白、mRNAの両方のレベルで抑制する。本研究においてエナラプリルは1型及び3型コラーゲンのmRNAの発現と組織でのコラーゲン蓄積を有意に抑制したが、FRの同時投与はこれらの治療効果を有意に減弱させた。心筋組織におけるコラーゲン構造の異常は心筋stiffness増加の原因となり拡張能を悪化させる。拡張能の改善はBKが不全心のコラーゲン代謝と蓄積を改善させることにも起因すると推測された。

#### 【結 語】

心不全下においてACE阻害剤投与による内因性のBKの分解阻害は心筋線維化の抑制、NO系の賦活化および心筋組織におけるCa<sup>2+</sup>動態の改善により、主として左室拡張能の改善に寄与していると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬はレニン-アンジオテンシン系の抑制に加え、内因性ブラジキニン(BK)の分解を抑えることが知られている。ACE阻害薬は心不全治療において有効であるとされており、本研究は、右心室高頻度ペーシング(270回/分、22日間)により作成した心不全イヌモデルに、ACE阻害薬であるエナラプリルとBK2型受容体拮抗薬であるFR173657(以下FR)を投与し、ACE阻害薬の心不全治療効果におよぼす内因性BKの作用について検討したものである。

その結果、エナラプリル+FR併用群では、エナラプリル投与群に比較して

- 1)左室内圧下降脚の時定数の増大と左室拡張末期圧の上昇
- 2)左室心筋組織のコラーゲン量の増加
- 3)心筋1型および3型コラーゲンmRNAの発現量の増加
- 4)内皮細胞Nitric Oxide(NO)合成酵素(eNOS)mRNAならびに筋小胞体Ca<sup>2+</sup>ATPase(SERCA2)mRNAの発現量の低下が観察された。

これらの結果により、ACE阻害薬は不全心において内因性BKの作用を介して、心筋線維化の抑制、NO系の賦活化および細胞内Ca<sup>2+</sup>の小胞体への取り組みの促進を惹起し、これらは左室拡張能の改善に寄与していると考えられた。

本研究は、ACE阻害薬による不全心の拡張能の改善に内因性BKが重要なはたらきをしているとの新しい知見を示したものであり、心不全治療におけるACE阻害薬投与の意義を明らかにしたといえる。よって、博士（医学）の学位論文に値するものと認められた。