

氏名(本籍)	高山 智行(滋賀県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第499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17年3月25日
学位論文題目	Contribution of Vascular NAD(P)H Oxidase to Endothelial Dysfunction in Heart Failure and the Therapeutic Effects of HMG-CoA Reductase Inhibitor (心不全における内皮機能不全に対する血管NAD(P)Hオキシダーゼの関与とHMG-CoA還元酵素阻害剤の治療効果)
審査委員	主査 教授 岡村 富夫 副査 教授 堀池 喜八郎 副査 教授 浅井 徹

論文目録

*整理番号	503	(ふりがな) 氏名	たかやま ともゆき 高山 智行
学位論文			
Contribution of Vascular NAD(P)H Oxidase to Endothelial Dysfunction in Heart Failure and the Therapeutic Effects of HMG-CoA Reductase Inhibitor			
(心不全における内皮機能不全に対する血管 NAD(P)H オキシダーゼの関与と HMG-CoA 還元酵素阻害剤の治療効果)			
Circulation Journal 第 68 巻 1067 頁～1075 頁 平成 16 年 11 月発行			
著者名：高山智行、和田厚幸、蔦本尚慶、大西正人、藤井応理、磯野高敬、堀江稔			
参考論文			
Transcardiac increase in tumor necrosis factor-alpha and left ventricular end-diastolic volume in patients with dilated cardiomyopathy.			
(拡張型心筋症患者における腫瘍壊死因子 α の心臓での増加と左室拡張末期容量)			
Eur J Heart Fail. 第6巻 173頁～180頁 平成16年3月発行			
著者名：蔦本尚慶、和田厚幸、大西正人、筒井崇、石井千登世、大野慶人、藤井応理、松本武洋、山本孝、高山智行、道家智博、堀江稔			
Relationship between transcardiac gradient of endothelin-1 and left ventricular remodelling in patients with first anterior myocardial infarction.			
(初回前壁心筋梗塞患者におけるエンドセリン-1 の経心臓間濃度較差と左室リモデリングの相関)			
Eur Heart J. 第 24 巻 346 頁～355 頁 平成 15 年 2 月発行			
著者名：蔦本尚慶、和田厚幸、林優、筒井崇、前田圭子、大西正人、藤井応理、松本武洋、山本孝、高山智行、石井千登世、木之下正彦			

(備考) ※印の欄には記入しないこと。

(4)ルシゲニン化学発光法にて大動脈 O₂ 産生及び NADH, NADPH oxidase 活性を測定した。

(5)リアルタイム PCR にて血管内皮 NO 合成酵素(eNOS)及び NAD(P)H oxidase subunits の mRNA 定量した。

(6)大動脈 Ca²⁺依存性 NOS 活性を測定。

(結果)

(1)心不全群及びスタチン群は正常群と比較して、有意に心機能は悪化、血漿アンジオテンシン II とレニン活性増加が認められ、心不全群とスタチン群間に有意な差が無かった。血漿コレステロール値は3群間で変化無かった。

(2)内皮依存性血管拡張反応は正常群と比較して心不全群にて有意に低下したが、スタチン群で有意に改善した。内皮非依存性血管拡張反応は3群間で差は無かった。また、スタチン群で改善した内皮依存性血管拡張反応は L-NMMA (NO 合成酵素阻害剤) にて阻害された。

(3)大動脈の O₂ 産生及び NADH, NADPH oxidase 活性は正常群と比較して心不全群で亢進したが、スタチン群で有意に減少した。また、特異的 NADPH oxidase 阻害剤の apocynin や非特異的 NADPH oxidase 阻害剤の diphenyleneiodonium の処置にて O₂ 産生及び NADPH oxidase 活性は消失した。

(4)大動脈 NADPH oxidase subunit の NOX4 及び p47phox の mRNA 発現は正常群と比較して心不全群で亢進したが、スタチン群で有意に減少していた。

(5)大動脈 eNOS mRNA 発現及び Ca²⁺依存性 NOS 活性は正常群と心不全群で差がなかったが、スタチン群ではその他2群と比較して有意に亢進した。

(考察)

心不全の内皮機能不全において NO の産生低下または酸化ストレスの亢進が重要な因子となるが、その O₂ 産生源は十分明らかでなかった。今回我々の心不全モデルにて eNOS 発現及び活性に変化なかったことより NO 産生低下の関与は少ないと考えられた。結果より NAD(P)H oxidase を介した血管 O₂ 産生増加が内皮機能不全の主原因と考えられた。心不全血管における NAD(P)H oxidase の亢進の機序は今後の研究課題だが、その強力な刺激因子であるアンジオテンシン II が心不全にて亢進しており、活性化の一因であると推察された。

また、高コレステロール治療薬であるスタチンは動脈硬化の内皮機能を改善させるが、それはコレステロール低下作用と独立した抗酸化作用及び eNOS 活性亢進が関与することが知られており、今回、心不全の内皮機能不全に対する治療効果を検討した。心不全に対してスタチンの慢性投与により有意な心機能改善は認めなかったが、コレステロール降下効果とは関係なく血管内皮機能を改善させた。それは NADPH oxidase 阻害を介した O₂ 産生抑制さらに eNOS 発現増加による NO の生物学的利用能改善効果が関与していると考えられた。

(結論)

心不全の内皮機能不全は NAD(P)H oxidase による O₂ 産生増加が関与すると考えられた。また、スタチンは動脈硬化のない心不全においてもコレステロール降下と関係なく内皮機能を改善し、それは NAD(P)H oxidase 抑制効果及び eNOS 発現増加が関与すると考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	503	氏名	高山 知行
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>心不全患者では血管内皮機能不全が運動耐容能低下の原因の1つと考えられている。本研究では心不全モデルイヌを用い、内皮機能不全に対する血管 NAD(P)H oxidase の関与を検討すると共にスタチン投与の効果を検討した。</p> <p>その結果、心不全状態の血管において内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) の活性及び発現に変化は認めなかったが、NAD(P)H oxidase 由来の O_2^- の産生亢進を認めたことより、心不全における内皮機能不全に NAD(P)H oxidase が関与すると考えられた。また、スタチンにより内皮機能の改善を認め、それが血管における eNOS 発現の増加および NAD(P)H oxidase 活性の抑制によると考えられた。</p> <p>本論文は心不全下での内皮機能不全における NAD(P)H oxidase の役割を明らかにし、同病態に対するスタチンの治療薬としての可能性を明らかにしたものである。よって、博士(医学)の学位を授与するに値すると評価された。</p> <p>なお、本学位授与申請者は2005年2月2日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け合格と認められた。</p>			
(平成17年 7 月 15 日)			