

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	循環病態科学領域 循環病態内科学教育研究分野 氏名 横野 良和
<p>(論文題目)</p> <p>Blockade of PAR - 1 Signaling Attenuates Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in Renin - Overexpressing Hypertensive Mice</p> <p>(プロテアーゼ活性化受容体 1 シグナル阻害はレニン過剰発現マウスにおける心肥大及び心臓線維化を抑制する)</p>	
<p>(内容の要旨：和文で 2,000 字程度)</p> <p>【背景】</p> <p>Protease activated receptor-1(PAR-1)は心血管系に発現しており、その病態生理において重要な役割を担っている。しかし、心不全発症における PAR-1 シグナル伝達的作用は明らかではない。今回我々は、レニン過剰発現高血圧(Ren-Tg)マウスを用いて、レニン・アンジオテンシン系(RAS)活性化による心臓リモデリング進行に対する PAR-1 阻害の心保護効果について検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>12-16 週齢の雄 Ren-Tg または野生型(WT)マウスに、SCH79797 (PAR-1 アンタゴニスト) またはコントロールとしてジメチルスルホキシド(DMSO)を 4 週間投与し、投与前および投与後に血圧測定ならびに心臓超音波検査を行った。4 週間投与後の心体重比計測および心臓組織の検討、心臓における各種遺伝子発現を評価し、PAR-1 シグナル伝達抑制による心保護効果を検討した。また、マウス心臓より単離した心臓線維芽細胞に対してトロンビンまたは Factor Xa (FXa)にて刺激を行い、Extracellular signal-regulated kinase (ERK)1/2 のリン酸化および各種遺伝子発現を評価した。</p> <p>【結果】</p> <p>治療前の収縮期血圧は、Ren-Tg マウスにおいて WT マウスと比較して有意に高く(119 ± 8 vs 99 ± 5 mmHg, n=6, p<0.01)、Ren-Tg マウスでは週齢とともに血圧が上昇した。しかし、Ren-Tg マウスの SCH79797 投与群では 4 週間後の血圧上昇が抑制されていた(127 ± 7 vs 116 ± 13 mmHg, n=6, p<0.05)。心臓超音波検査では、WT マウスと比較して Ren-Tg マウスにおいて有意に心室中隔および左室後壁が肥厚しており、週齢とともに増加傾向であった。しかし、SCH79797 投与群ではそれらの肥厚が抑制された(n=6, p<0.05)。また、心体重比についても WT マウスと比較し、Ren-Tg マウスでは有意に増加したが、SCH79797 投与によりその増加が抑制された(5.2 ± 0.1 vs. 6.1 ± 0.4 mg/g, n=6, p<0.05)。心臓組織において、血管周囲における線維化は WT マウスと比較して Ren-Tg マウスにおいて有意に増加していたが、SCH79797 投与群では減少していた(2.5 ± 0.1 vs 1.6 ± 0.5%, n=3, p<0.01)。また単球およびマクロファージの沈着も SCH79797 投与群では有意に減少していた(1.7 ± 0.3 vs 0.8 ± 0.6%, P<0.05)。PAR-1 の心臓における遺伝子発現は、Ren-Tg において有意に増加していたが、SCH79797 投与により PAR-1 の発現は減少した。TNF-α および TGF-β 1、β-MHC、COL3A1 の遺伝子発現は、WT マウスと比較して Ren-Tg においてそれぞれ有意に発現が増加していたが、SCH79797 投与によりそれらの遺伝子発現の増加は抑制された。</p> <p>マウス心臓から単離した心臓線維芽細胞においてトロンビンまたは FXa 刺激により ERK1/2 のリン酸化は有意に亢進した。SCH79797 投与により ERK のリン酸化は抑制</p>	

された。また、心臓線維芽細胞において、FXa 刺激により TNF- α および TGF- β 1、COL3A1 の発現は増加したが、SCH79797 投与により PAR-1、TGF- β 1、COL3A1 の遺伝子発現は有意に抑制された。TNF- α についても SCH79797 投与により遺伝子発現が抑制される傾向であった。

【考察】

本研究では SCH79797 により PAR-1 シグナルを抑制することにより、Ren-Tg マウスの心臓における炎症性サイトカイン発現が抑制され、単球の沈着も減少し、心肥大および心臓線維化が抑制されることが示された。また、心臓線維芽細胞においても PAR-1 阻害により炎症性サイトカイン発現が減少し、ERK1/2 のリン酸化が抑制された。これらの結果から SCH79797 による PAR-1 シグナル伝達抑制が、RAS 活性化による心臓リモデリングを抑制する可能性が示唆された。

SCH79797 投与による血圧上昇の抑制効果が、心肥大抑制に寄与した可能性があるものの、我々は以前、Ren-Tg マウスでは血圧低下のみでは心肥大が抑制されないことを報告している。すなわち、PAR-1 の血圧上昇抑制効果だけでは心肥大は抑制されず、PAR-1 シグナル阻害が直接的に心肥大を抑制したと考えられた。一方、PAR-1 の血圧上昇抑制効果の詳細な機序は明らかではなく、今後の検討課題である。近年、PAR-1 シグナル阻害による虚血再灌流障害の抑制など心臓病態生理において様々な PAR-1 シグナルの関与が示唆されている。本研究において明らかとなった PAR-1 阻害による心保護効果は、心臓リモデリングに対する新たな治療法開発の可能性を有しており、今後さらなる検討が必要である。

【結語】

PAR-1 シグナルの抑制は、RAS 活性化により惹起される心肥大・心臓リモデリングを抑制し、心不全の新しい治療標的となりうる可能性が示唆された。