

機関番号：37116

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21790755

研究課題名(和文) 心筋梗塞に対する次世代治療戦略の開発

研究課題名(英文) The Development of Next-generation Therapeutics for Myocardial Infarction

研究代表者

中田 靖 (NAKATA SEI)

産業医科大学・医学部・非常勤医師

研究者番号：20535223

研究成果の概要(和文)：

我々が近年作成した一酸化窒素合成酵素完全欠損マウス(トリプル NOS 欠損マウス)において、メタボリック症候群および冠動脈硬化を基本病態とした自然発症心筋梗塞が認められた。そこで、このマウスを用い、心筋梗塞の新しい治療戦略を模索することに着想した。アンギオテンシン I 型受容体拮抗薬であるオルメサルタンの長期投与は有意にこれらのメタボリック症候群表現型と冠動脈病変形成性を抑制した。HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるアトルバスタチンの長期投与もまた有意にこれらのメタボリック症候群表現型と冠動脈病変形成性を抑制した。さらに、NO ドナーである硝酸イソソルビドの長期投与もまた有意にこれらのメタボリック症候群表現型を抑制した。この知見は心筋梗塞の基盤病態であるメタボリック症候群・冠動脈病変に対するこれらの薬剤の抑制効果を示しており、心筋梗塞治療戦略における重要な知見と考えられた。これらの薬剤による心筋梗塞発症抑制効果は期待され、さらに現在調査中である。

研究成果の概要(英文)：

A spontaneous myocardial infarction based on metabolic syndrome and coronary arteriosclerosis was observed in the triply NOS(-/-) mice that we have recently developed. Then, I hit on an idea using this mouse to research for the novel therapy of a myocardial infarction. Long-term treatment with olmesartan (angiotensin II type 1 receptor blocker) significantly improved all these metabolic phenotypes and coronary lesion formation in the triply NOS(-/-) mice. Long-term treatment with atorvastatin (HMG-CoA reductase inhibitor) also significantly alleviated all the metabolic phenotypes and coronary lesion formation in the triply NOS(-/-) mice. Furthermore, long-term treatment with isosorbide dinitrate (NO donor) significantly ameliorated all the metabolic phenotypes in the triply NOS(-/-) mice. These results indicate beneficial effect of these medicines for the metabolic syndrome and coronary lesion formation, which are causes of myocardial infarction, demonstrating important findings in therapeutic for myocardial infarction. The prevent effect for myocardial infarction by these medicines is expected, and is presently under study.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：分子血管病態学

1. 研究開始当初の背景

申請者は、抗動脈硬化機構における NOSs システムの全容を解明したいと考えた。そこで、3年の歳月をかけ、世界に先駆けてトリプル NOS (-/-) マウスを作成するに至った。興味深いことに、10ヶ月にわたる死因の検索では、このマウスは高度の冠動脈硬化を伴う自然発症の心筋梗塞にて実に半数以上が死亡した。このマウスは近年話題のメタボリック症候群が認められ、ヒトの動脈硬化進展に極めて似た背景を持つものと思われた。

2. 研究の目的

このモデルを用いて心筋梗塞の新しい治療戦略を模索することを着想に至った。

3. 研究の方法

本研究では、この新しい心筋梗塞のマウスモデルを用い、一次予防および二次予防に対する

(1) NO ドナー、アンジオテンシン II 1 型受容体拮抗薬、スタチン、PPAR γ アゴニスト、新規薬物などの評価

(2) eNOS 遺伝子治療など

の有効性を検討し心筋梗塞の次世代治療法の開発を目指す

4. 研究成果

(1) アンジオテンシン II 1 型受容体拮抗薬の効果

トリプル NOS (-/-) マウスにはレニン・アンギ

オテンシン系の活性化が見られ、AT1 受容体経路の関与をさらに明らかにするために、アンジオテンシン II 1 型 (AT1) 受容体拮抗薬であるオルメサルタンの長期経口投与を行い、心筋梗塞一時予防の効果を検討した。オルメサルタンの長期投与は、高血圧、高中性脂肪血症、耐糖能異常、インスリン抵抗性、内臓脂肪などのメタボリック症候群のすべてのパラメーターを有意に改善した (図 1)。オルメサルタンの長期投与は、冠動脈硬化・心筋梗塞を有意に改善した (図 2, 3)。さらに 10ヶ月間にわたるオルメサルタンの長期投与はトリプル NOS (-/-) マウスの生存率も有意に改善した (図 4)。以上より、AT1 受容体拮抗薬が NO 産生系の破綻より惹起された心筋梗塞の予防に有効であることが示唆された。

図 1: トリプル NOS 欠損マウスに対するオルメサルタン投与のメタボリック症候群への効果

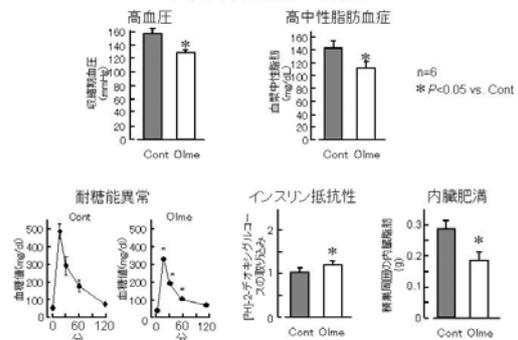


図2:トリプルNOS欠損マウスに対するオルメサルタン長期投与の冠動脈病変への効果

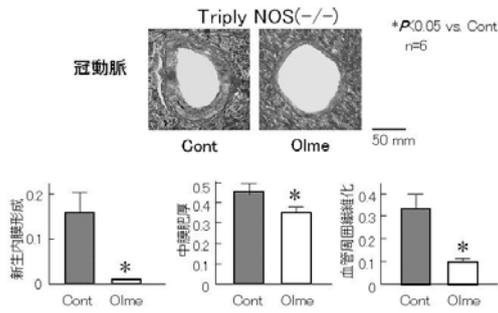


図3:トリプルNOS欠損マウスに対するオルメサルタン投与の心筋梗塞発症率への効果

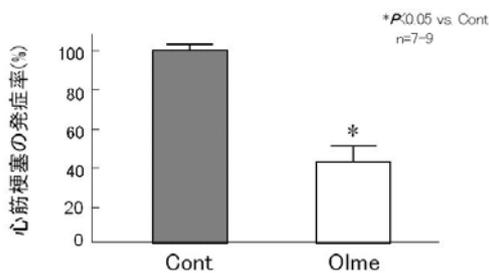
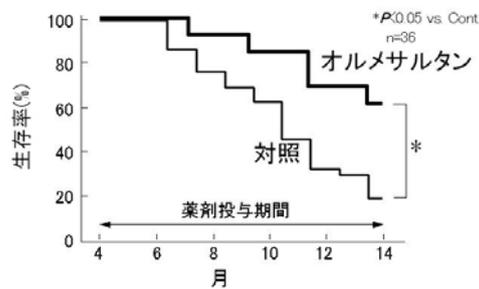


図4:トリプルNOS欠損マウスに対するオルメサルタン投与の生存率への効果



(2) HMG-CoA還元酵素阻害薬

次に、代表的な HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるアトルバスタチンにてもメタボリック症候群や冠動脈硬化に対する効果を検討した。アトルバスタチンの長期投与もまた、高血圧、高中性脂肪血症、耐糖能異常、インスリン抵抗性、内臓脂肪などのメタボリック症候群のすべてのパラメーターを有意に改善した (図 5)。さらに、アトルバスタチンの長期投与は、冠動脈硬化も有意に抑制した (図 6)。以上より、HMG-CoA 還元酵素阻害薬も心筋梗

塞の予防に有効であることが考えられた。

(3) 硝酸イソソルビド (NOドナー)

次に NO 自身の効果をさらに明確にするために、硝酸イソソルビド (NO ドナー) の投与を行った。硝酸イソソルビドの長期投与もまた、高血圧、高中性脂肪血症、耐糖能異常、インスリン抵抗性、内臓脂肪などのメタボリック症候群のすべてのパラメーターを有意に改善した (図 7)。したがって NO 産生系自体が破綻した状況下では、NO 自身の補充療法が、冠動脈硬化および心筋梗塞発症に有効であると考えられた。

図5:トリプルNOS欠損マウスに対するアトルバスタチン投与のメタボリック症候群への効果

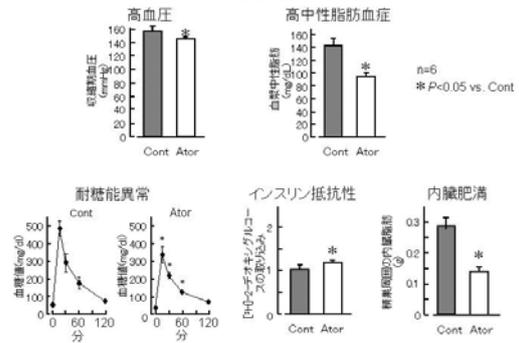


図6:トリプルNOS欠損マウスに対するアトルバスタチン長期投与の冠動脈病変への効果

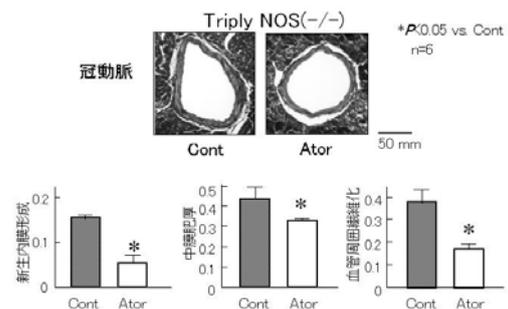
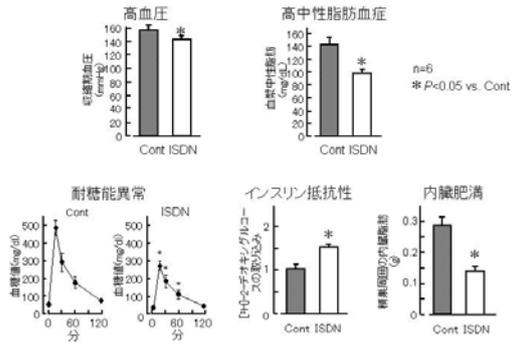


図7:トリプルNOS欠損マウスに対する硝酸イソソルビド投与のメタボリック症候群への効果



上記(1)-(3)の結果より、ヒトの心筋梗塞の予防におけるこれらの薬剤の重要性を支持する知見であると考えられた。

(4) 粥状動脈硬化形成、脂質異常、NO ドナーの効果

トリプルNOS(-/-)マウスにおいて血中LDLコレステロール値は野生型マウスに比べ優位に増加していた。この増加は、高コレステロール食を負荷することにより、さらに顕著に増加した(図8)。また、NOS システム完全欠損マウスにおいて、大動脈における脂質沈着、粥状動脈硬化性プラーク形成も有意かつ著明に認められた(図9)。次に高脂血症の機序について検討した。重要なことに、肝臓のLDL受容体の発現レベルは、NOS システム完全欠損マウスにて有意に低下していた(図10)。また、NOS システム完全欠損マウスにおける、血中LDL値は硝酸イソソルビドにて有意に抑制された(図11)。NOS システムを完全に欠損させると、高脂血症と粥状動脈硬化が惹起されることを初めて明らかにした。NOS システムが脂質代謝の恒常性の維持に重要な役割を果たしていることが示唆された。この知見は心筋梗塞の基盤病態である粥状動脈に対するNOの役割を示しており、心筋梗塞治療における重要な知見と考えられた。

図8:通常食もしくは高脂肪食を負荷した野生型もしくはトリプルNOS欠損マウスにおける血漿LDLコレステロール

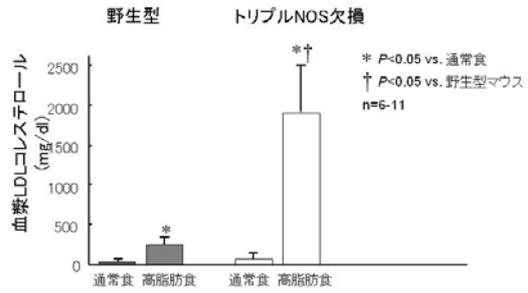


図9:野生型もしくはトリプルNOS欠損マウス大動脈における粥状動脈硬化の割合

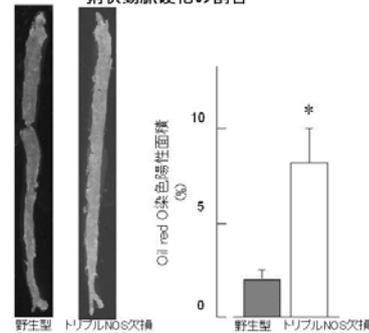


図10:野生型およびトリプルNOS欠損マウスにおけるLDL受容体の発現レベル

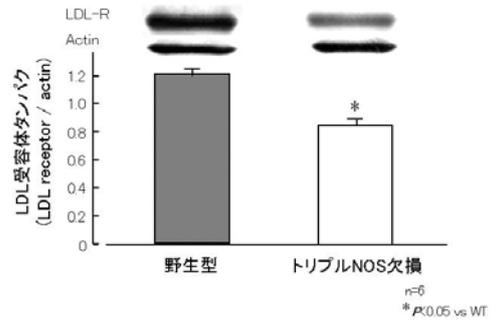
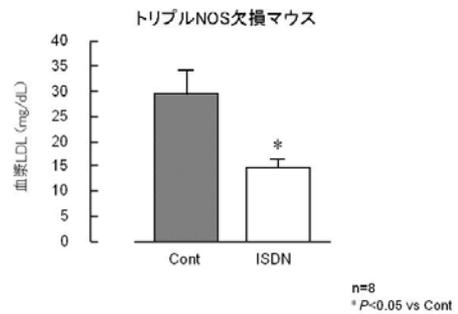


図11:トリプルNOS欠損マウスに対する硝酸イソソルビド投与の血漿LDLコレステロールへの効果



(5) NO 欠損に伴う心機能への影響
心筋梗塞発症前の若年のトリプル NOS(-/-)

マウスにおいては左室肥大、心筋繊維化が有意に認められた。さらに、同マウスでは、心収縮は保たれているにもかかわらず、心エコーで評価される E/A 比、血行動態学的に評価される $-dp/dt$ と Tau といった心拡張能のパラメーターがいずれも悪化しており、心拡張不全を背景とした心不全を発症しているものと思われた (図 1 2)。さらに、AT1 受容体拮抗薬オルメサルタンの長期投与は、トリプル NOS(-/-) マウスにおけるこれらのパラメーターすべてを有意かつ著明に改善した (図 1 3)。本知見は、我々が明らかにした NOS システム破綻が、メタボリック症候群・粥状動脈硬化症・心筋梗塞発症のみならず、拡張不全を背景とした心不全発症において重要な役割を果たすことを明らかにした。

図12: 野生型およびトリプルNOS欠損マウスにおける心拡張能の評価

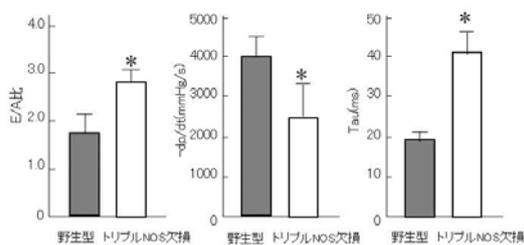
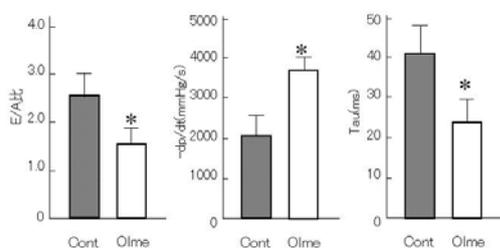


図13: トリプルNOS欠損マウスに対するオルメサルタン投与の心拡張能への効果



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

① Yatera Y: “Severe dyslipidaemia, atherosclerosis, and sudden cardiac death in mice lacking all NO synthases fed a high-fat diet”, *Cardiovasc Res.* 87, 675-682, 2010 (査読あり)

② Shibata K: “Spontaneous Development of Left Ventricular Hypertrophy and Diastolic Dysfunction in Mice Lacking All Nitric Oxide Synthases”, *Circ J* 74, 2681-2692, 2010 (査読あり)

[学会発表] (計 3 件)

① Yatera Y: “Critical Role of Nitric Oxide Synthase System in the Pathogenesis of Dyslipidemia: Lesson from Mice Lacking All Nitric Oxide Synthases”, The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, March 3, 2010, Kyoto

② Nakata S: “Critical Role of Renin-Angiotensin Axis in Pathogenesis of Acute Myocardial Infarction in Mice Entire Nitric Oxide Synthase System”, 10th International Symposium on Mechanisms of Vasodilatation, June 3, 2009, Matsushima

③ 中田 靖: 心筋梗塞の病因におけるNO合成酵素システムの役割, 第19回日本循環器薬理学会, 2009年11月27日, 京都

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中田 靖 (NAKATA SEI)

産業医科大学・医学部・非常勤医師

研究者番号: 20535223

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし