

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 22 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590246

研究課題名（和文）高血圧性拡張期心不全の動物実験モデル並びに治療法の確立

研究課題名（英文）An experimental and curative model of heart failure with preserved ejection fraction in hypertension.

研究代表者

千本松 孝明（SENBONMATSU TAKAAKI）

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70216563

研究成果の概要（和文）：

左室収縮能が保持される拡張期心不全は、収縮期心不全同様予後不良にもかかわらず現時点において有効な治療法は確立していない。高血圧が重要なリスクファクターである拡張期心不全において、アンジオテンシンIIという昇圧物質の慢性投与による昇圧作用により約2週間という短期間に拡張期心機能障害を呈する動物実験モデルを確立した。（特許出願中）

研究成果の概要（英文）：

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) occurs in 40% of the patients with heart failure and shows a poor outcome. However, treatment of HFpEF remains to be established. Hypertension is the most important factor in the progression to HFpEF. Therefore we sought to develop an experimental model of HFpEF from a model of hypertension.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・薬理学一般

キーワード：心血管・血液・拡張期心不全

1. 研究開始当初の背景

臨床的に明らかな心不全症状を示すにもかかわらず左室駆出率左室駆出率（LVEF）が保持された心不全（拡張期心不全）患者が、心不全患者全体の40%を占める割合で存在する。予後は収縮期心不全同様に不良にも関わらず、

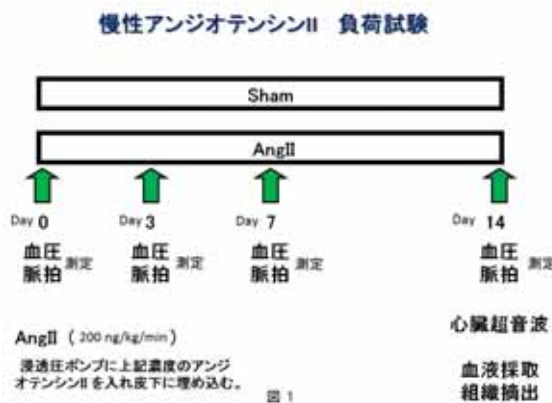
現時点で有効な治療法は確立されていない。高血圧症は、拡張期心不全の重要な危険因子の1つである。そこで、本プロジェクトでは慢性高血圧病態を介した拡張期心不全動物実験モデルを確立し、治療法研究の礎を確立する。

2. 研究の目的

本研究では拡張期心不全の病態を明らかにし、新たな治療法を確立するための実験法を提唱することである。

3. 研究の方法

前述したように、高血圧症が拡張期心不全の重要な危険因子であるため、7週齢 SD ラットに昇圧ペプチドであるアンジオテンシン II (200ng/kg/min) を充填した浸透圧ポンプをラット背部皮下に植え込み、慢性高血圧病態を作製した。アンジオテンシン II 投与開始後 3、7、14 日後に血圧、脈拍をテールカフ法にて計測し、14 日後に心臓超音波検査、侵襲的血液動態検査、血液採取、組織（心臓、肺）摘出を施行し拡張期心不全病態の形成の有無を確認する（図 1）。



4. 研究成果

アンジオテンシン II 植込み後約 3 日後よりラットは血圧上昇を示し、2 週後には収縮期血圧約 230mmHg に到達した（図 2）。

アンジオテンシン II 投与後 14 日後の心機能は経胸壁心臓超音波により計測された。

左室駆出率は、コントロール群に比して有意な差異は認めなかったものの、左室拡張末期容量指数は有意に低下し、左室肥大指数並びに相対的左室壁厚は有意に増加を示した（図 3）。

収縮期血圧の推移

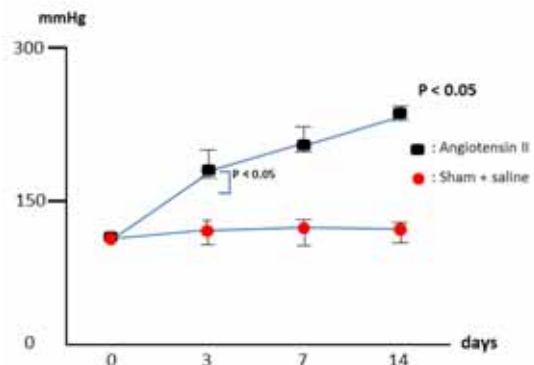


図 2

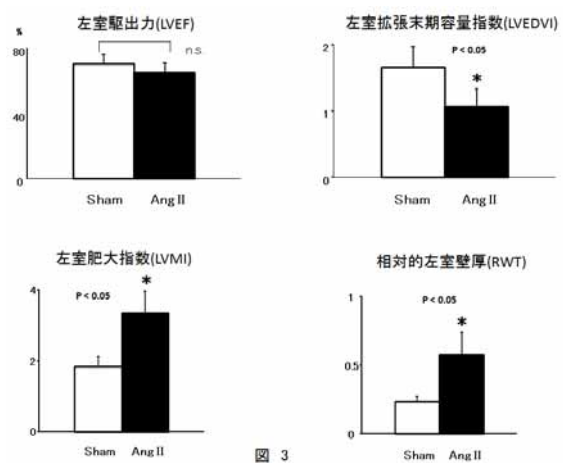


図 3

ドップラ-法超音波検査では、拡張早期僧帽弁弁輪速度(e')と拡張早期左室流入血流速度と心房収縮左室流入血流速度(A)の比(E/A)は、コントロール群に比して有意に低下し、左室流入血流速度(E)との比(E/e')並びに拡張早期左室流入血流速度の減速時間(DT))は有意に増加した（図 4）。

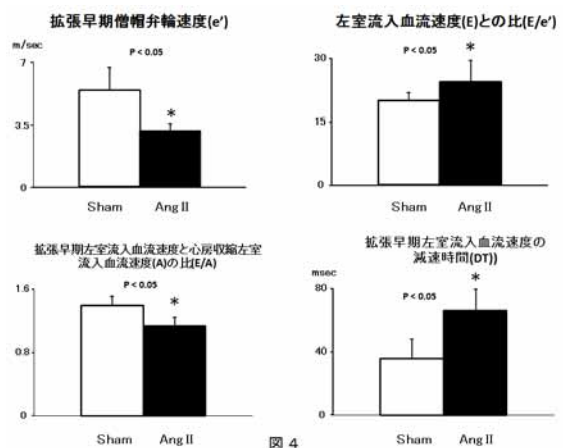


図 4

これらの結果は、臨床における心臓超音波検査による拡張型心不全病態を示すものであった。しかし拡張型心不全の第一診断クライテリアは、心不全徴候が認められるかということにある。ラットの場合その確認は困難を極めるため、体重当たりの肺重量を計測したところ、アンジオテンシン II 投与群はコントロール群に比して有意な増加を示した(図 5)。

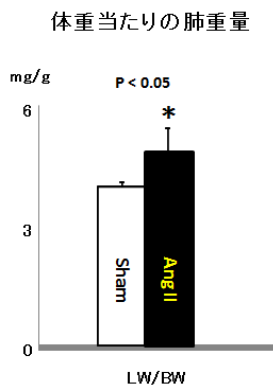


図 5

心臓超音波検査後、侵襲的血管動態検査を施行し、左室拡張期末期圧(LVEDP)並びに左室収縮期末期圧(LVESP)は、アンジオテンシン II 投与群において有意な上昇を示した(図 6)。

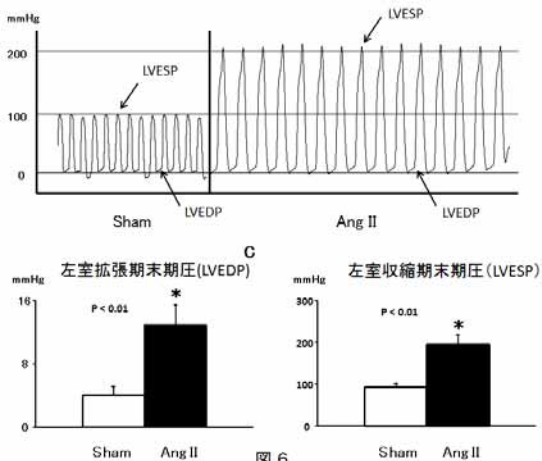


図 6

侵襲的血管動態検査施行後に心臓、肺を摘出し病理学的検査を施行した。

アンジオテンシン II 投与群では、心臓体重比が有意に上昇し、心筋の肥大、心臓間質に強くコラーゲンの沈着が認められた(図 7)。神経体液因子の指標として血中 BNP を計測し

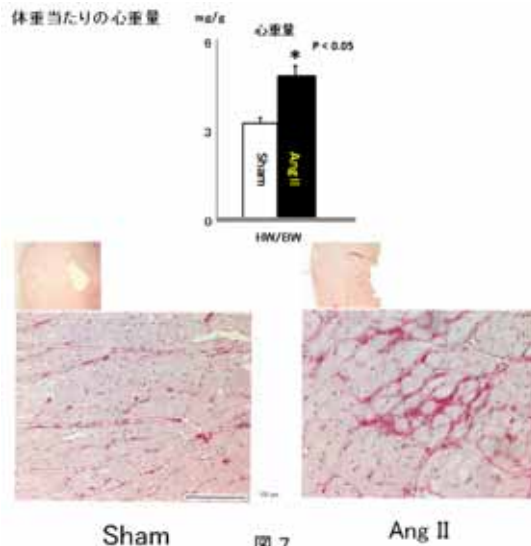


図 7

たが、アンジオテンシン II 投与群は、コントロール群に比して有意な上昇を示した(図 8)。超音波検査、血管動態検査、病理組織検査並びに BNP 値の結果より、アンジオテンシン II 投与群は、慢性的高血圧を呈し、その結果約 2 週間で臨床における拡張期心不全の診断クライテリアに合致する所見を呈した。

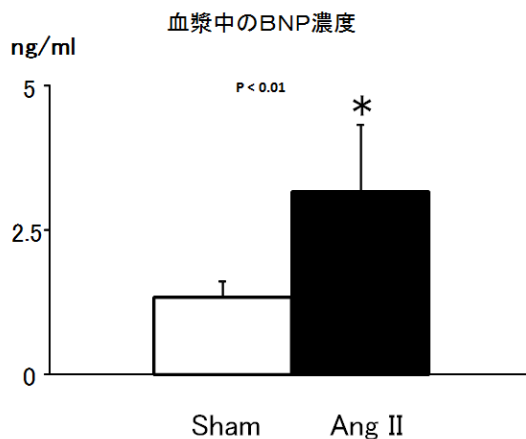


図 8

これまでにダール食塩感受性ラット等遺伝子改変動物を用いて、約 4-5 ヶ月の期間を経て拡張期心不全動物モデル作成の報告はあるが、我々は、非遺伝子改変動物を用いて約 2 週間という短期間において拡張期心不全動物モデルの作製に成功した。アンジオテンシン II は

高血圧動物実験モデルとして極めて頻繁に使用される昇圧ペプチドである。一方、臨床においてレニン・アンジオテンシンシステム抑制薬（アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬そして直接的レニン阻害薬）は、拡張期心不全では十分な効果を示してはいないが、心不全治療の第一選択薬である。アンジオテンシン II を用いて拡張期心不全動物モデルを作成できた意義は極めて大きく、このモデルを用いてレニン・アンジオテンシンシステムの拡張期心不全に対する直接的効果を検証して行きたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

Iida S, Senbonmatsu T, Nakano S, Tanno J, Akita M, Komatsu K, Muramatsu T and Nishimura S. An Experimental Model of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Nongenetic Model of Hypertension. Under submission.

〔学会発表〕(計2件)

1. Iida S, Aizaki Y, Yoshikawa A, Sun X, Matsumura M, Muramatsu T, Nishimura S and Senbonmatsu T. Initial anti-inflammatory treatment with cyclooxygenase-2 inhibitor protects cardiac dysfunction in a blood pressure independent manner. Japan Circulation Society scientific meeting March 20-22, 2009. Osaka International Convention Center.

2. Iida S, Aizaki Y, Yoshikawa A, Sun X, Matsumura M, Muramatsu T, Komiyama N, Nishimura S and Senbonmatsu T. アンジオテンシン II 刺激による高血圧性拡張期心不全. 第13回日本心血管内分泌代謝学会総会 2009年10月22~23日 大宮ソニックスシティ(埼玉県)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: 拡張期心不全非ヒトモデル動物及びその製造方法、並びに、拡張期心不全予防乃至症状改善活性を有する物質のスクリーニング方法

発明者: 千本松孝明 飯田慎一郎 西村重敬
権利者: 埼玉医科大学

種類:

番号: 特願 2013-102114

出願年月日: 2013年5月14日

国内外の別: 国内優先権出願

6. 研究組織

(1) 研究代表者

千本松 孝明 (SENBONMATSU TAKAAKI)

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 70216563

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

飯田 慎一郎 (IIDA SHIN-ICHIRO)

埼玉医科大学・医学部・講師

研究者番号: 20513732

吉河 歩 (YOSHIKAWA AYUMU)

埼玉医科大学・医学部・助教

研究者番号: 00383224

(2010年9月 進学のため退職)