

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24年5月29日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791006

研究課題名（和文）

右心不全モデルラットを用いた右心不全の生理学的特徴を加味した治療法の確立

研究課題名（英文） Establishment of treatment strategy for rodents with afterloaded right ventricle dysfunction by using physiologic analysis.

研究代表者 浦島 崇（URASHIMA TAKASHI）

東京慈恵会医科大学 医学部 講師

研究者番号：20338875

研究成果の概要（和文）：

右心不全モデルラットにおけるテルミサルタンの効果を検討した。体重 200g の SD ラットに対してテルミサルタンを 1mg/kg/日 で飲用水に混入して投与した(T 群)。投与 4 週後を end point として血行動態の評価と病理学的検討を行った。Kaplan Meier 生存曲線で T 群は有意に生存率の改善を認めた。右室の%fibrosis は T 群で有意に抑制されていた。心機能解析で Ees, Eed,dP/dt min は T 群で有意に上昇を認めた。右室における PPAR γ の発現は T 群で亢進を認めた。右室においてテルミサルタンは PPAR γ を介し心機能の維持に寄与している。

研究成果の概要（英文）：

To investigate the effect of an ARB, telmisartan, on RV function using a RV failure rat model by measuring physiological parameters and histological alterations. RV failure model rats were surgically generated by pulmonary artery banding (PAB) using SD rats. Those rats were treated with oral telmisartan (1mg/kg/day) or water for 4 weeks. Median survival time for telmisartan-treated group was significantly longer compared to the control group. There was a significant difference in end-systolic elastance and end-diastolic elastance derived from RV PV loop. The rate of fibrosis of cardiac tissue was significantly lower in the telmisartan-treated group. Of importance, the effect directly attributed to maintenance of RV myocardial compliance by inhibiting cardiac fibrotic change. These results suggest that telmisartan may be one of the treatment options for RV failure in congenital heart disease with right-sided obstructive lesions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
総計	2,300,000	690,000	2,990,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：右心不全、ラット、小児

1. 研究開始当初の背景

小児における心不全のはファロー四徴症や右心室型単心室などの先天性心疾患に伴う右心不全が多いが、その治療は通常の左心不全に準じて行われている。

2. 研究の目的

右心室と左心室の形態学的、生理学的違いは明らかであるにもかかわらず右心室の特性を加味した右心不全に対する検討は過去にほとんど行われておらず、急性期の右心不全のみならず、成人期に達した先天性心疾患患者の慢性右心不全管理においても科学的な裏付けによる治療戦略の立案を本研究の目的とする。

3. 研究の方法

体重 200g の SD ラットに対して人工呼吸管理下に開胸術を施行し主肺動脈絞扼術を行い、手術翌日からテルミサルタンを 1mg/kg/日で飲用水に混入して投与した(T群)。投与4週後を end point として生存したラット(N=12)に micro catheter による血行動態の評価を行った後に心臓を摘出し病理学的検討を行った。テルミサルタン非投与群肺動脈絞扼術モデル(V群)をコントロールとした。

またモノクロタリンン 60mg/kg を投与し作成した肺高血圧群(MCT群、n=12)に対して、背部に Osmotic ポンプを留置し Telmisartan を 0.3mg/kg/日で4週間持続皮下注射を行った。4週後に micro catheter による血行動態の評価を行った後に心臓を摘出し Real time

RT-PCR にて mRNA の測定と病理学的検討を行った。コントロールは各群に生食(NS)を投与したラットを使用した。

4. 研究成果

Kaplan Meier 生存曲線で T 群は有意に生存率の改善を認めた。PAB 群の右室圧は 95.1 ± 4.2 mmHg, MCT 群 93.2 ± 9.8 で有意差は認めなかった。一回心拍出量は PAB 群 90.4 ± 16.9 ml/min PAB-NS 群 87.2 ± 4.8 , MCT 群 88.1 ± 7.2 , MCT-NS 群 61.1 ± 9.1 で MCT-NS 群で有意な低下 ($P < 0.01$) を認めた。右室重量は PAB 群で 0.29g、PAB-NS 群で 0.31 で有意差を認めなかったが、MCT 群で 0.35g、MCT-NS 群で 0.44g で有意差 ($P < 0.01$) を認めた。各右室より抽出した mRNA で pro-collagen 3、CTGF と右室%fibrosis、心筋面積は PAB 群と PAB-NS 群では有意差を認めなかったが MCT 群は MCT-NS 群と比較してすべてにおいて有意に抑制されていた。右室の%fibrosis は T 群で有意に抑制されていた ($P < 0.01$)。PV loop を用いた心機能解析で Ees, Eed, dP/dt min は T 群で有意に上昇を認めた。右室における PPAR γ の発現は免疫染色で T 群で亢進 ($P < 0.05$) を認めた。テルミサルタンによって生存曲線、右心機能の改善を認めた。テルミサルタンは血管壁、マクロファージにおける PPAR γ の活性化を亢進させ抗動脈硬化作用、抗線維化作用を呈することが近年報告されている。右室においてもテルミサルタンは PPAR γ を介し心機能の維持に寄与している。

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 0 件)

[学会発表] (計 6 件)

右室心筋に対する ARB の抗線維化作用に関する検討

浦島崇、小川潔、斎藤千徳、斎藤亮太、河内貞貴、藤原優子、井田博幸

第 114 回日本小児科学会学術集会、2011 年 8 月 13 日、東京

肺高血圧、肺動脈絞扼術モデルの右心室に対する ARB の異なる作用

浦島崇、小川潔、斎藤千徳、斎藤亮太、河内貞貴、藤原優子、井田博幸

第 47 回日本小児循環器学会総会、2011 年 7 月 6 日、福岡

Right ventricle function analysis by using RV papillary muscle

Urashima T., Kusakari Y., Itohis M., Kawachi S., Fujiwara M., Ogawa K., Ida H., Nakazawa M., Eto Y.

45th Annual Meeting of the Association of European Paediatric Cardiology, in Granada, Spain from 18 - 21 May, 2011

浦島崇、河内貞貴、斎藤亮太、藤原優子、小川潔、中澤誠：右室乳頭筋を用いた右心機能の解析，第 46 回日本小児循環器学会学術集会，千葉．2010.7

Takashi Urashima, Ryota Saito, Sadataka

Kawachi, Masako Fujiwara, Kiyoshi Ogawa, Makoto Nakazawa : Nitric Oxide-Related Compound in Diseases with irregular pulmonary blood flow, The 3rd Congress of Asia-Pacific Pediatric Cardiac Society Meeting, 千葉. 2010.7

Takashi Urashima, Kiyoshi Ogawa, Yoshikatsu Eto, Hiroyuki Ida : Relationship between Nitric Oxide Compound and Vascular Dysfunction in Childhood , Pediatric Academy Society Meeting 2010. Vancouver, Canada. 2010.5

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

[その他]

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浦島 崇 (URASHIMA TAKASHI)

東京慈恵会医科大学医学部 講師

研究者番号：20338875