

医論 128

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論文題目

Cilazapril Prevents Cardiac Hypertrophy and Post-Ischemic
Myocardial Dysfunction in Hyperthyroid Rats

(シラザプリルは甲状腺機能亢進症ラットの心肥大と
虚血後心機能障害を防ぐ)

氏名 旭 朝弘 旭印

【目的】甲状腺ホルモンは心血管系に様々な影響を及ぼす。甲状腺機能亢進症では、心筋酸素摂取量、心収縮能および心仕事量の増加をみる。過剰甲状腺ホルモンは虚血性心疾患の危険因子である。甲状腺ホルモン過剰では、虚血に対する心筋の抵抗性低下が示唆されている。しかし、甲状腺ホルモン過剰での虚血再灌流に対する心機能の変化はよく調べられていない。

甲状腺中毒症モデルでは心肥大がみられる。甲状腺ホルモン過剰での交感神経系賦活化が心肥大の原因だと考えられていた。しかし、最近レニン・アンジオテンシン系が関与していると報告された。我々は、甲状腺中毒症ラット心臓の構造変化と虚血再灌流後の心機能を調べた。さらに、ACE阻害薬と β 阻害薬がその構造変化と機能変化にどう影響するかを検討した。

【方法】

実験 1 ; 7 週齢の雄性 Sprague-Dawley ラットを vehicle 群、vehicle+cilazapril 群、thyroxine(T_4)群、 T_4 +cilazapril 群に分けた。 T_4 は、600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を

2 週間腹腔内投与した。対照群には vehicle を腹腔内投与した。Cilazapril は 10 mg/kg を同期間経口投与した。

実験 2 ; 7 週齢の雄性 Sprague-Dawley ラットを vehicle 群、 T_4 群、 T_4 +propranolol 群に分けた。甲状腺中毒症ラットは実験 1 と同様に作成した。 T_4 +propranolol 群には propranolol(500 mg/L)を 2 週間飲水中に混入した。9 週齢で心臓を摘出し、working heart 法で灌流実験を行った。基礎状態、虚血 20 分間及び再灌流 30 分間の心機能を測定し、左心室仕事量を算出した。灌流終了後に心臓を固定し組織学的検査を行った。

【結果】

1. 慢性 T_4 投与の効果 ; T_4 群では、vehicle 群に比べ、脈拍、血圧、心/体重比及び心筋細胞サイズの増加がみられた。Working heart 法にて、 T_4 群では基礎状態での left ventricular pressure-rate product の増加がみられた。虚血再灌流後の心機能は、 T_4 群で vehicle 群に比べ著明な低下がみられた (left ventricular pressure-rate product: T_4 群 14% vs. vehicle




群 85%, cardiac work: T₄ 群 6% vs. vehicle 群 71%)。

2. Cilazapril の効果 ; T₄+cilazapril 群において、血圧は vehicle 群と同じ程度まで低下し、心/体重比及び心筋細胞サイズは有意に減少した。Working heart 法にて T₄+cilazapril 群では、基礎状態の心機能は T₄ 群と変化なかったが、虚血再灌流後の心機能の改善がみられた(left ventricular pressure-rate product: 49%, cardiac work: 43%)。

3. propranolol の効果 ; T₄+propranolol 群において血圧は対照群と同程度に減少したが、心/体重比及び虚血再灌流後の心機能低下は改善しなかった。

4. 1.~3. のすべてを含めた再灌流 30 分後の cardiac work の回復率は、心/体重比と強い負の相関を認めた ($R^2=0.998, p<0.01$)。

【結論】 ①慢性の T₄ 投与により心肥大がみられた。②甲状腺中毒症ラットでは、虚血後の心機能は低下した。③甲状腺中毒症ラットでは、β阻害薬ではなく、ACE 阻害薬で心肥大と虚血再灌流後の心機能の改善がみられた。このことは、レニン・アンジオテンシン系の関与を示唆した。

報告番号	* 課程博 論文博	第 号	氏名	旭 朝弘
		平成 13 年 11 月 28 日		
論文審査委員	主査教授	須加原 一博		 印
	副査教授	瀧下 修一		 印
	副査教授	坂梨 又郎		 印
(論文題目)				
Cilazapril Prevents Cardiac Hypertrophy and Post-Ischemic Myocardial Dysfunction in Hyperthyroid Rats				
(論文審査結果の要旨)				
研究に至る背景と目的、論文の内容、研究の成果とその意義を慎重に審査し、以下の結果を得た。				
1. 研究に至る背景と目的				
<p>甲状腺ホルモンは心血管系に様々な影響を及ぼし、甲状腺機能亢進症では、心筋酸素摂取量、心収縮能および心仕事量の増加がみられる。甲状腺ホルモン過剰は虚血性心疾患の危険因子であり、虚血に対する心筋の抵抗性低下が示唆されている。しかし、甲状腺ホルモン過剰での虚血再灌流に対する心機能の変化はよく調べられていない。</p> <p>甲状腺中毒症モデルでは心肥大がみられ、交感神経系の賦活化が心肥大の原因と考えられていた。しかし、最近レニン・アンジオテンシン系の関与を示す成績が報告された。本研究では、甲状腺中毒症ラット心臓の構造変化と虚血再灌流後の心機能を調べ、さらに、ACE阻害薬とβ遮断薬がその構造変化と機能変化にどう影響するかを検討している。</p>				

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書とすること。
 - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。

2. 論文の内容

本研究で示された結果は以下である。

- (1) T_4 の2週間投与の効果 ; T_4 群では、対照群に比べ、脈拍、血圧、心/体重比の増加がみられ、心筋細胞サイズの増加がみられた。 T_4 群では、摘出灌流心臓標本の基礎状態での心機能の増加がみられた。虚血再灌流時の心機能は、 T_4 群で対照群に比べ著明な低下がみられた。
- (2) Cilazaprilの効果 ; T_4 +cilazapril 群において、血圧は対照群と同じ程度まで低下し、心/体重比及び心筋細胞サイズは有意に減少した。 T_4 +cilazapril 群では、摘出灌流心臓標本の基礎状態での心機能は T_4 群と変化なかったが、虚血再灌流時の心機能の改善がみられた。
- (3) Propranololの効果 ; T_4 +propranolol 群において血圧は対照群と同程度に減少したが、心/体重比及び摘出灌流心臓標本の虚血再灌流時の心機能低下は改善しなかった。
- (4) (1)~(3) のすべてを含めた摘出灌流心臓標本の再灌流30分後の cardiac work の回復率は、心/体重比と負の相関を認めた。

3. 研究の成果と意義

甲状腺中毒症ラットでは心肥大がみられ、摘出灌流心臓標本では虚血再灌流時の心機能は低下した。本研究の実験条件下では、 β 遮断薬ではなく、ACE阻害薬で心肥大と虚血再灌流時の心機能の改善がみられた。このことから、甲状腺中毒症の心肥大と虚血再灌流時の機能障害にレニン・アンジオテンシン系が関与することが示唆される。甲状腺中毒症患者においてACE阻害薬の投与が心保護的に働く可能性を初めて示唆したもので、国際的水準にある研究と判定した。

以上により、本論文は学位授与に値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書とすること。
 - 2 要旨は800字~1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。