

氏 名（本籍）	こ 小	にし 西	あき 章	のぶ 敦
学 位 の 種 類	博 士 （ 医 学 ）			
学 位 記 番 号	医 博 第 1 9 4 8 号			
学位授与年月日	平 成 15 年 3 月 24 日			
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻			
学 位 論 文 題 目	Increase of mineralocorticoid receptor and 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in the heart of malignant stroke prone spontaneously hypertensive rats （悪性高血圧自然発症・脳卒中易発症ラットの心臓における鉱質コルチコイド受容体及び 2 型 11β 水酸化ステロイド脱水素酵素の増加）			
	（主 査）			
論 文 審 査 委 員	教授 田 林 暁 一	教授 白 土 邦 男		
	教授 今 井 潤			

論文内容要旨

背景

高血圧による心臓再構築は、心不全及び致死的不整脈を引き起こし、生命予後の悪化の原因となっている。この心臓再構築にレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系が関与しており、鉱質コルチコイドの代表であるアルドステロンの血中濃度が高いと、心臓の線維化が促進することが知られている。また、大規模臨床試験により、ジギタリス、利尿剤といった通常の心不全治療に、鉱質コルチコイド受容体阻害薬であるスピロノラクトンを加えると、死亡率が有意に低下することが証明されている。これまで、アルドステロンは副腎でのみ産生されるとされていたが、近年、心臓など他臓器でも産生され、その受容体である鉱質コルチコイド受容体も心筋細胞及び心線維芽細胞で確認されている。また、心筋の線維化の程度は、血圧の程度にはよらず、血中アルドステロン濃度に影響されるとの報告がある一方、必ずしも血中アルドステロン濃度とは一致しないとの報告があり、心臓局所のレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系の関与が示唆されている。鉱質コルチコイド受容体に対する結合能力は、アルドステロンもコルチゾールも同程度であり、血中濃度はコルチゾールの方がアルドステロンの約 1000 倍もある。このため、 11β 水酸化ステロイド脱水素酵素（主として 2 型）がコルチゾールを不活性型のコルチゾンに変換することにより、鉱質コルチコイド作用を発揮できるようになっており、鉱質コルチコイド受容体と同様に心臓でも確認されている。しかし、高血圧における心臓局所での鉱質コルチコイド受容体及び 11β 水酸化ステロイド脱水素酵素に関する報告はまだ為されていない。そこで今回、悪性高血圧自然発症・脳卒中易発症ラット（M-SHRSP）を用いて、心臓局所の鉱質コルチコイド受容体及び 2 型 11β 水酸化ステロイド脱水素酵素、さらに心臓の線維化の主体となる 1 型及び 3 型コラーゲンを検討した。

材料と方法

有意に異なった程度の血圧を示すラット 4 群（WKY： 139.6 ± 2.7 mmHg, SHR： 177.2 ± 6.1 mmHg, SHRSP： 218.6 ± 32.7 mmHg, M-SHRSP： 255.6 ± 8.8 mmHg）、平均年齢 15 週、各群 6 匹ずつを対象とした。左心室を取り出し、液体窒素で新鮮凍結した組織から、total RNA を抽出後、定量 RT-PCR（Lightcycler；ROCHE）を用いて、鉱質ステロイド受容体、2 型 11β 水酸化ステロイド脱水素酵素、1 型及び 3 型コラーゲンの mRNA の発現を定量した。各 mRNA の発現量は GAPDH で補正し、比較検討した。また、左心室の組織をホルマリン固定後にアザン染色し、各群の心筋の線維化の状態を確認した。

結 果

mRNA の発現は、鉍質コルチコイド受容体では、WKY, SHR, SHRSP で有意差がなかったが、M-SHRSP では WKY の 12.3 倍 ($p < 0.0001$) であった。2 型 11β 水酸化ステロイド脱水素酵素でも、WKY, SHR, SHRSP では有意差がなかったが、M-SHRSP では WKY の 2.2 倍 ($p < 0.05$)、1 型コラーゲンは同じく WKY, SHR, SHRSP では有意差がなかったが、M-SHRSP では WKY の 18.7 倍 ($p < 0.001$)、3 型コラーゲンも同様に WKY, SHR, SHRSP では有意差がなく、M-SHRSP で WKY の 7.7 倍 ($p < 0.0001$) であった。心臓の線維化は、1 型及び 3 型コラーゲンの mRNA の発現量を反映して、M-SHRSP で最も強く確認された。

考 察 と 結 論

血中アルドステロンが他群と比較して、有意に高い M-SHRSP で鉍質コルチコイド受容体が高いことより、心臓局所では positive feedback が働いている可能性が示唆された。また、鉍質コルチコイド受容体が増加しても、通常は cortisol が結合し、線維化などのアルドステロンの作用は阻止されると考えられるが、2 型 11β 水酸化ステロイド脱水素酵素が増加しているため、鉍質コルチコイド受容体にアルドステロンが結合し、心筋の線維化を起こしている可能性が考えられた。本研究は、mRNA の発現量を見ているのみで、実際のタンパクを検討していないため、今後、ウエスタンなどで、その確認をする必要がある。また、鉍質コルチコイド受容体阻害薬を用いて、心筋線維化と鉍質コルチコイド受容体との関係をさらに調べる必要があると思われる。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、最近の心不全領域で注目を集めているアルドステロンの受容体である鉱質コルチコイド受容体(MR)と、それを修飾する2型 11β 水酸化ステロイド脱水素酵素(11β -HSD2)を扱ったものである。高血圧による心筋の線維化は、心不全及び致死的不整脈を引き起こし、生命予後の悪化の原因となっており、その治療及び予防は、臨床的に非常に重要なテーマである。しかし、ヒトを対象とした場合、高血圧は既に治療を受けていることが多く、研究も大きく制限を受ける。そのため、本研究では、高血圧のモデルとして、悪性高血圧自然発症・脳卒中易発症ラット(M-SHRSP)を用いて、心臓局所のMRと 11β -HSD2、さらに線維化の指標として1型及び3型コラーゲンのmRNAの発現量を定量PCR法を用いて検討している。

本研究によると、異なった程度の血圧を示すラット4群のうち、最も高い血圧を示すM-SHRSPの左心室で、有意にMRのmRNAの発現量が上昇している。高血圧における心臓局所のMRについての報告は、今まで無く、これは新たな知見である。また、コルチゾールを不活性型のコルチゾンに変換することにより、アルドステロンの作用を発揮できるように働く 11β -HSD2の心臓局所のmRNAも、同様に上昇していることを示している。これも、従来の報告ではなく、非常に興味深い。さらに、1型及び3型コラーゲンのmRNAもMRや 11β -HSD2と同様のパターンで増加しており、MRや 11β -HSD2の増加が心筋の線維化に関係している可能性があることも述べている。

本研究は、高血圧による心筋の線維化の病態の解明と制御に関する重要な知見を提供するものであり、臨床的意義も大きく、学位に値すると思われる。