

学 位 論 文 題 名

Improvement in Fatty Acid Utilization in Relation
to a Change in Left Ventricular Hypertrophy
in Spontaneously Hypertensive Rats.

(高血圧自然発症ラットにおける心肥大の変化と
脂肪酸代謝の改善との関係)

学位論文内容の要旨

要旨

【背景】高血圧例における左室肥大心では心筋の脂肪酸代謝が障害されていることが脂肪酸トレーサーを用いた検討においては報告されているが、降圧薬の使用が心筋脂肪酸代謝の改善と関連があるかどうかについては不明である。

【目的】左室肥大心および降圧薬慢性投与による肥大退縮心の心筋脂肪酸代謝の変化を I-125- β -methyl-p-iodophenyl pentadecanoic acid (BMIPP)を用い検討する。

【方法】12週齢の高血圧自然発症ラット spontaneously hypertensive rat(SHR)に対して降圧薬慢性経口投与を3週間施行し、15週齢のラットを対象とした。投与薬剤は水に溶解し飲水として与えた。対象は3群にわけ、非治療群 (SHR-N)、ACE阻害薬である captopril 投与群 (SHR-C)、および血管拡張薬である hydralazine 投与群 (SHR-H)とした。各群7匹に対し、麻酔下において BMIPP および Thallium-201(Tl)を静脈投与し、10分後に心臓を摘出した。左室心筋重量を測定し、左室の放射能活性を測定した。個々の I-125-BMIPP と Tl-201 のカウントから投与量に対する心筋組織重量あたりの集積 (%injection dose/g tissue)、および左室組織あたりの心筋血流に対する脂肪酸の取り込み(%injection dose/g tissue I-125-BMIPP / %injection dose/g tissue Tl-201: B/T)を求めた。

【結果】1) 各群の血圧と心拍数は SHR-N 222 ± 10 mmHg に対し、SHR-C、SHR-H は 156 ± 11 mmHg、SHR-H 158 ± 10 mmHg と、いずれも有意な血圧低下が認められた ($p < 0.05$)。心拍数は、SHR-N(12W)、SHR-N(15W)、SHR-C、SHR-H でそれぞれ 423 ± 28 bpm、 432 ± 14 bpm、 425 ± 32 bpm、 436 ± 54 bpm、であり、いずれの群間にも有意差は無かった。左室重量・体重比 (LVW/BW)(mg/g)は、SHR-Nでは 2.74 ± 0.11 mg/g、SHR-Hでは 2.65 ± 0.09 mg/gであるが、SHR-Cでは 2.48 ± 0.09 mg/g ($p < 0.05$ vs SHR-N)であり、有意な心肥大退縮を示した。3) 左室組織重量あたりの Tl-201 集積(%injection dose /g tissue Tl-201)は、SHR-N(3.93 ± 0.43 %/g)に対し、SHR-C(3.35 ± 0.33 %/g)、SHR-H(4.11 ± 0.62 %/g)はそれぞれ有意差を認めなかった。4) 左室組織重量あたりの I-125-BMIPP 集積 (%injection dose/g tissue I-125-BMIPP)は、SHR-N($1.95 \pm$

0.15 %/g)に対し、SHR-C($2.35 \pm 0.40\%/g$)、SHR-H($2.13 \pm 0.25\%/g$)であり、有意差は認めなかった。5)左室組織あたりの血流に対する脂肪酸の取り込み比(%injection dose/g tissue I-125-BMIPP / %injection dose/g tissue TI-201: BMIPP/TI)は、SHR-Nは 0.50 ± 0.09 であるが、肥大退縮を認めたSHR-Cでは 0.71 ± 0.13 と有意に改善した($p < 0.05$)。一方、肥大退縮のみられなかったSHR-Hでは 0.53 ± 0.09 であり、SHR-Nに比べ有意な差は認めなかった。

【討議、結論】左室肥大心での脂肪酸代謝の変化の機構は不明のことが多いが、心筋細胞でのBMIPPの取り込みとATP量の変化が相関していることや、肥大心では虚血時にATPの減少がみられることなどの報告があり、脂肪酸代謝にATPの関連は除外できない。PETによる実験では脂肪酸トレーサーの取り込みが減少している心筋の部位でグルコースに標識の核種(FDG)の集積が増加している報告があり、高血圧ラットにおいても脂肪酸代謝から糖代謝に移行していると考えられる。

今回の検討では肥大退縮に伴い肥大心の脂肪酸代謝が変化することが観察された。12週から15週SHRでは既に心肥大は完成されているが明らかな非可逆性の繊維化は生じていないとされている。退縮の結果、細胞内のATP濃度が増加し、エネルギー基質の需要がグルコースから脂肪酸に変化したものと考えられる。

結語 肥大心の脂肪酸代謝はCaptoprilによる肥大退縮に伴い改善したが、Hydralazineによる降圧のみでは改善がみられなかった。心肥大自体は脂肪酸代謝変化の重要な要素である。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 川 口 秀 明

副 査 教 授 玉 木 長 良

副 査 教 授 北 島 顕

学 位 論 文 題 名

Improvement in Fatty Acid Utilization in Relation to a Change in Left Ventricular Hypertrophy in Spontaneously Hypertensive Rats.

(高血圧自然発症ラットにおける心肥大の変化と
脂肪酸代謝の改善との関係)

高血圧例における左室肥大心では心筋の脂肪酸代謝が障害されていることが脂肪酸トレーサーを用いた検討においては報告されているが、降圧薬の使用が心筋脂肪酸代謝の改善と関連があるかどうかについては不明である。今回の目的は左室肥大心および降圧薬慢性投与による肥大退縮心の心筋脂肪酸代謝の変化を I-125- β -methyl-p-iodophenyl pentadecanoic acid (BMIPP)を用い検討することである。方法は 12 週齢の高血圧自然発症ラット (SHR) に対して降圧薬投与を 3 週間施行した。非治療群、ACE 阻害薬である Captopril 投与群、および血管拡張薬である hydralazine 投与群に分けた。各群 7 匹に対し、麻酔下において BMIPP および Thallium-201(Tl)を静脈投与し、10 分後に心臓を摘出した。左室心筋重量、放射能活性から個々の I-125-BMIPP と Tl-201 のカウントから投与量に対する心筋組織重量あたりの集積および心筋血流に対する脂肪酸の取り込みを求めた。降圧薬治療群はいずれも有意な血圧低下が認められた。左室重量・体重比は、非治療群、hydralazine 投与群に比べ Captopril 投与群は有意な心肥大退縮を示した。左室組織あたりの血流に対する脂肪酸の取り込み比(%injection dose/g tissue I-125-BMIPP / %injection dose/g tissue Tl-201: BMIPP/Tl)は、肥大退縮を Captopril 投与群では 0.71 ± 0.13 と有意に改善したが肥大退縮のみられなかった hydralazine 投与群では 0.53 ± 0.09 であり非投与群に比べ有意な差は認めなかった。左室肥大心での脂肪酸代謝の変化の機構は不明のことが多いが、心筋細胞での BMIPP の取り込みと ATP 量の変化が相関していることや、PET による実験では脂肪酸トレーサーの取り込み減少と (FDG) の集積が増加している報告があり、高血圧ラットにおいても脂肪酸代謝から糖代謝に移行していることが考えられる。

今回の検討では肥大退縮に伴い肥大心の脂肪酸代謝が変化することが観察された。12 週から 15 週の SHR では既に心肥大は完成されているが明らかな非可逆性の繊維化は生じていないとされている。退縮の結果、細胞内の ATP 濃度が増加し、エネルギー基質の需要がグルコースから脂肪酸に変化したものと考えられる。肥大心の脂肪酸代謝は Captopril による肥大退縮に伴い改善したが、Hydrarazine による降圧のみでは改善がみられなかった。これにより、心肥大自体は脂肪酸代謝変化の重要な要素であることを結

論として得た。

口頭発表に際し、北畠教授から心筋脂肪酸代謝および心筋血流の加齢による変化について、脂肪酸と血流の比の関係について、臨床での検討およびその可能性について、心筋壁厚と脂肪酸代謝との関係についての質問がなされた。次いで玉木教授から高血圧性肥大と心筋症による肥大の脂肪酸トレーサーの相違について、BMIPPとTIの比の妥当性について、単位細胞あたりの脂肪酸代謝の評価について、実験での週齢においての心筋の組織変化についての質問がなされた。川口教授から肥大退縮と心筋血流低下の関係、正常血圧ラットでの心筋血流の値と肥大退縮群における差異について、治療方法の相違と肥大退縮による脂肪酸代謝の変化と関係についての質問がなされた。申請者は心筋脂肪酸代謝の加齢変化の報告、脂肪酸トレーサー取込みは血流依存性であること、局所の心肥大におけるBMIPP集積の画像的に判定可能とする報告、高血圧性肥大での画像判定の限界と今後の問題点、肥大退縮心と正常血圧ラットとの比較、脂肪酸代謝の改善は、肥大退縮の効果と薬物の種類との関係を述べ、過去のデータや関連論文、また自らのデータを引用し、妥当な回答を行った。

この論文は高血圧例における左室肥大心において、肥大自体が心筋脂肪酸代謝変化の重要な要素であることを示した。本研究は今後臨床においても高血圧性心肥大における早期診断および治療効果の評価などに応用されることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。