

# 論 文 要 旨

**Sepiapterin Prevents Left Ventricular Hypertrophy and Dilatory Remodeling Induced  
by Pressure Overload in Rats**

(ラット圧負荷モデルにおけるセピアプテリン投与による心臓の左室肥大、拡張リモデリングに対する抑制効果の検討)

関西医科大学内科学第二講座  
(指導：塩島 一郎 教授)

吉岡 慶

## 【はじめに】

高血圧などで左室心筋に著しい圧負荷が加わる状態において、初期には壁応力として求心性心肥大が生じ、慢性期には心収縮力低下を代償する結果として拡張性リモデリングが惹起される。これらの病的リモデリングには一酸化窒素合成酵素 (NOS) の共役に関わるテトラヒドロバイオプテリン (BH4) の減少が関与する事が示唆されている。我々は、BH4 の安定な前駆体であるセピアプテリン (Sepia) が NOS の脱共役を抑制して左室リモデリングを予防するか否かを検討した。

## 【研究方法】

ラット (雄性 S-D ラット) の横行大動脈を全身麻酔下に絞扼 (Transverse aortic constriction; TAC) し、圧負荷モデルを作成した。

Sepia、活性酸素スカベンジャーである N-(2-mercaptopropionyl)-glycine (MPG)、NOS の非選択的拮抗薬である N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) を経口投与した。

実験群として、開胸のみを行った Sham 群、Sham+Sepia 投与群、Sham+L-NAME 投与群、Sham+MPG 投与群、TAC 群、TAC+Sepia 投与群、TAC+L-NAME 群、TAC+Sepia+L-NAME 投与群、TAC+MPG 投与群に分類した。TAC 施術直後より薬物を投与する Protocol A と TAC 施術 8 週間後より薬物投与を開始する Protocol B に分けて実験を行った。

## 【結果】

TAC 施術 8 週では求心性心肥大が認められ、16 週ではさらなる心肥大に加えて壁運動低下と拡張性リモデリングが認められた。TAC+Sepia 群、TAC+MPG 群、TAC+L-NAME 群は TAC に伴うニトロチロシン産生を抑制した。NO 生物学的利用度の指標である NO<sub>x</sub> (NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>) は TAC 施術 8 週後では増加し、TAC+Sepia 群においてさらに増加した。これに伴い、TAC+Sepia 群では求心性心肥大は有意に抑制された。TAC+Sepia+L-NAME 群では NO<sub>x</sub> の増加は抑制され、求心性心肥大は改善されなかった。NO<sub>x</sub> は TAC 施術 16 週後に低下したが、TAC+Sepia 群ではその低下は有意に抑制された。左室の毛細血管密度は TAC 施術 8 週間後まで増加したが、16 週後には減少した。TAC+Sepia 群では TAC 施術 16 週における著明な心肥大と毛細血管密度の減少は有意に抑制され、それに伴って心筋間質の繊維化と拡張性リモデリングも有意に抑制された。TAC+Sepia+L-NAME 群では TAC+Sepia 群で認められた NO 生物学的利用度の増加、心肥大の軽減、毛細血管密度の増加、心筋間質の繊維化抑制はみられず、拡張性リモデリングは増悪した。

## 【考察】

Sepia 投与は TAC 施術 8 週でニトロチロシンの産生抑制と NO の産生増加に伴って求心性心肥大を抑制した。Sepia と L-NAME の併用、または MPG 投与がニトロチロシン産生を抑制したにも関わらず心肥大を抑制しなかったことから、Sepia 投与は酸化ストレスの軽減ではなく、NO の生物学的利用度を高めることによって心肥大抑制効果をもたらすと考えられた。TAC 施術 8-16 週における Sepia 投与は NO の生物学的利用度の増加に伴って心肥大を抑制するだけでなく、

毛細血管密度を維持し、心筋間質の繊維化と拡張性リモデリングを抑制した。Sepia と L-NAME の併用は Sepia 投与によるこれらの有益な効果を打ち消した。このことは、Sepia 投与による NO の生物学的利用度の増加が心肥大の律速段階だけでなく、血管新生を介して求心性心肥大完成後の拡張性リモデリング抑制に関与することを示唆している。

**【結論】**

Sepia は NO の生物学的利用度を増加させることにより圧負荷に伴う心肥大と拡張性リモデリングを抑制することが示唆された。