

甲 第 号

中川 仁 学位請求論文

# 審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲第	号	氏名	中川 仁
論文審査担当者	委員長		教授	谷口 繁樹
	委員		教授	吉栖 正典
	委員		教授	斎藤 能彦
	(指導教員)			

### 主論文

Atrial Natriuretic Peptide Locally Counteracts the Deleterious Effects of Cardiomyocyte Mineralcorticoid Receptor Activation.

心房ナトリウム利尿ペプチドは、ミネラルコルチコイド受容体活性を抑制して心筋リモデリングを予防する

Hitoshi Nakagawa, Heike Oberwinkler, Viacheslav Nikolaev, Brigit Gaßner, Sandra Umbenhauer, Helga Wagner, Yoshihiko Saito, Hideo Andreas Baba, Stefan Frantz, Michaela Kuhn

Circulation: Heart Failure

第7巻5号 814 頁～821 頁

2014 年9月 発行

## 論文審査の要旨

ナトリウム利尿ペプチド(NP)は心房と心室から分泌されるホルモンであり、それぞれ心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)、心室性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)と呼ばれている。NPは膜受容体であるグアニリルシクラーゼ A (GC-A)受容体に結合し Protein Kinase G(cGKI)を活性化させ心筋リモデリングを抑制、腎臓でのナトリウム排泄を促進し血管を弛緩する。一方、レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系(RAAS)において重要なホルモンであるアルドステロンは副腎から分泌され、ミネラルコルチコイド受容体(MR)を介して心筋リモデリングを促進し、腎臓でのナトリウム吸収を促す事から心不全を増悪させる。このように2つのホルモンは相反する作用を持つ。

これまで心臓において NP/GC-A 系と MR 系の相互関係を報告した論文はなく、本研究は GC-A シグナルがどのように MR の作用を抑え、心不全増悪を抑制しているのかを解明する事を目的とした。心臓特異的 GC-A 受容体または cGKI KO マウスと Control マウスに、大動脈縮窄術を施行し心不全を発症させ、MR 拮抗薬であるエプレレノンを経口投与し、心不全改善の有無を評価した。その結果、KO マウスでは著明な心拡大・左室線維化・心機能低下を認めたが、それらはエプレレノンによりほぼ完全に抑制された。このことから、GC-A のシグナルがないと MR は活性化する事が証明された。そして MR プラスミドを導入した細胞実験において、ANP はアルドステロンによる MR の核内移行を抑えてその活性を抑制すること、さらには細胞膜上の GC-A 受容体/MR 複合体を直接的に抑制することが示唆された。

本研究は、NP/GC-A 系が MR の核内移行を抑えてその活性を抑制し、心筋リモデリングを予防している事を世界で初めて明らかにした。博士(医学)の学位に十分値する非常にオリジナリティーの高い研究と評価する。

## 参 考 論 文

1. Refractory high output heart failure in a patient with primary mitochondrial respiratory chain disease.  
Nakagawa H, Okayama S, Kamon D, Nakano T, Onoue K, Kawakami R, Horii M, Sakaguchi Y, Uemura S, Takemura G, Saito Y.  
Intern Med. 2014;53(4):315-9.
2. Local Actions of Natriuretic Peptides and Nitric Oxide in Cardiac Remodeling: Implications for Therapy  
Michaela Kuhn, Nakagawa H  
Cardiac Remodeling. Advances in Biochemistry in Health and Disease. Volume 5, 2013, 141-158
3. Coronary spasm preferentially occurs at branch points: an angiographic comparison with atherosclerotic plaque.  
Nakagawa H, Morikawa Y, Mizuno Y, Harada E, Ito T, Matsui K, Saito Y, Yasue H.  
Circulation: Cardiovasc Interv. 2009 Apr;2(2):97-104.
4. 採血・蓄尿検査でアルドステロンの上昇を認めないが、アルドステロン産生腫瘍が疑われた1例  
中川仁、後藤大輔、赤井靖宏、堀井学、久保篤史  
岩野正之、上村史朗、斎藤能彦  
Therapeutic Research 2009年 30巻 12号 p. 1935-1937
5. Atrial natriuretic peptide-mediated inhibition of microcirculatory endothelial Ca<sup>2+</sup> and permeability response to histamine involves cGMP-dependent protein kinase I and TRPC6 channels.  
Chen W, Oberwinkler H, Werner F, Gaßner B, Nakagawa H, Feil R, Hofmann F, Schlossmann J, Dietrich A, Gudermann T, Nishida M, Del Galdo S, Wieland T, Kuhn M.  
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013 Sep;33(9):2121-9.
6. Prognostic value of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal proBNP fragment for cardiovascular events with stratification by renal function.  
Horii M, Matsumoto T, Uemura S, Sugawara Y, Takitsume A, Ueda T, Nakagawa H, Nishida T, Soeda T, Okayama S, Somekawa S, Ishigami K, Takeda Y, Kawata H, Kawakami R, Saito Y.  
J Cardiol. 2013 Jun;61(6):410-6.

7. Cardiac production of B-type natriuretic peptide is inversely related to the plasma level of free fatty acids in obese individuals - possible involvement of the insulin resistance -.  
Mizuno Y, Harada E, Katoh D, Kashiwagi Y, Morikawa Y, Nakagawa H, Yoshimura M, Saito Y, Yasue H.  
Endocr J. 2013 Jan 31;60(1):87-95.
8. Thin-cap fibroatheroma and microchannel findings in optical coherence tomography correlate with subsequent progression of coronary atheromatous plaques.  
Uemura S, Ishigami K, Soeda T, Okayama S, Sung JH, Nakagawa H, Somekawa S, Takeda Y, Kawata H, Horii M, Saito Y.  
Eur Heart J. 2012 Jan;33(1):78-85.
9. Intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin stabilizes lipid-rich coronary plaques. -Evaluation using dual-source computed tomography.-.  
Soeda T, Uemura S, Okayama S, Kawakami R, Sugawara Y, Nakagawa H, Matsumoto T, Sung JH, Nishida T, Senoo A, Somekawa S, Takeda Y, Ishigami K, Kawata H, Horii M, Saito Y.  
Circ J. 2011;75(11):2621-7.
10. Resistant hypertension in an aged woman presenting with clinical features simulating ectopic ACTH syndrome--response to spironolactone--.  
Harada E, Yasue H, Mizuno Y, Morikawa Y, Nakagawa H, Semba F, Yoshimura M, Saito Y.  
Intern Med. 2010;49(20):2235-9.
11. Usefulness of soluble Fms-like tyrosine kinase-1 as a biomarker of acute severe heart failure in patients with acute myocardial infarction.  
Onoue K, Uemura S, Takeda Y, Somekawa S, Iwama H, Nishida T, Morikawa Y, Nakagawa H, Tsutsumi T, Sung JH, Takemoto Y, Soeda T, Okayama S, Ishigami K, Kawata H, Horii M, Nakajima T, Saito Y.  
Am J Cardiol. 2009 Dec 1;104(11):1478-83.
12. Coronary artery spasm--clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment.  
Yasue H, Nakagawa H, Itoh T, Harada E, Mizuno Y.  
J Cardiol. 2008 Feb;51(1):2-17.
13. Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, fluvastatin, on coronary spasm after withdrawal of calcium-channel blockers.  
Yasue H, Mizuno Y, Harada E, Itoh T, Nakagawa H, Nakayama M, Ogawa H, Tayama S, Honda T, Hokimoto S, Ohshima S, Hokamura Y, Kugiyama K, Horie M, Yoshimura M, Harada M, Uemura S, Saito Y; SCAST (Statin and Coronary Artery Spasm Trial) Investigators.  
J Am Coll Cardiol. 2008 May 6;51(18):1742-8.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに循環器病学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 27 年 3 月 6 日

学位審査委員長

循環・呼吸機能制御医学

教 授 谷口 繁樹

学位審査委員

情報伝達薬理学

教 授 吉栖 正典

学位審査委員（指導教員）

循環器・腎臓病態制御医学

教 授 斎藤 能彦