

心筋梗塞後の左室収縮能低下に対するオーラプテンの効果の検討

○川口 正悟¹, 砂川 陽一^{1,2,3}, 和田 啓道³, 村上 明⁴, 矢吹 晴一郎¹,
村井 範之¹, 高橋 健治⁵, 福田 宏之⁵, 刀坂 泰史¹, 木村 剛², 島津 章³,
藤田 正俊², 長谷川 浩二³, 森本 達也¹(¹静岡県大薬, ²京大院医, ³京都医療セ
ンター, ⁴京大院農, ⁵セラバリュース)

【目的】心不全はあらゆる心疾患の最終像であり、その発症過程には心筋細胞肥大が関与している。これまでの研究から、我々はハッサクの果皮から抽出したオーラプテンがラット初代培養心筋細胞にて肥大反応を抑制することを見出した。そこで、今回の実験では心筋梗塞モデルラットを用いてオーラプテンの効果を検討した。【方法】まず、SD ラットに心筋梗塞手術を行い、1 週間後に心エコー検査により左室短縮率が 40 %以下のラットをランダムに群分けした。その後、手術 7 週間後まで vehicle やオーラプテン 50 mg/kg を連日経口投与し、心エコー検査や組織学的検査で効果を検討した。【結果】手術 1 週間後の心エコー検査の各パラメータや、手術 7 週間後の血圧等に有意な差は得られなかった。しかし、手術 7 週間後に心筋梗塞によって vehicle 群の左室後壁の壁厚は肥厚した(2.5 mm)が、オーラプテン投与群ではそれが改善した(1.2 mm, $p < 0.0001$)。収縮能の指標である左室短縮率についても心筋梗塞により vehicle 群で低下(16 %)したが、オーラプテン投与群では回復した(26 %, $p < 0.0001$)。また、肥大した心筋細胞径(16 μm)を、オーラプテン投与群は改善した(13 μm , $p < 0.0001$)。心筋梗塞巣の面積を比較したところ、vehicle 群(33.8 %)とオーラプテン投与群(33.3 %)で梗塞巣の割合に有意な差はみられなかった。さらに、心筋梗塞により心臓から抽出した肥大反応マーカーである ET-1 と ANF の mRNA 量が sham 群と比較して vehicle 群でそれぞれ 2.0 倍、15.5 倍まで上昇したが、オーラプテン投与群でそれぞれ 0.9 倍($p < 0.01$)、5.2 倍($p < 0.0005$)まで低下させた。【考察】心筋細胞肥大や心不全の進行を抑制したことより、オーラプテンが新たな心不全治療薬となりうる可能性が示された。