

26W-am09S

柑橘類果皮成分である Nobiletin は圧負荷心不全モデルラットの心機能低下を抑制した

○佐々木 華¹, 砂川 陽一^{1,2,4}, 小川原 慎太郎¹, 鈴木 杏奈¹, 船本 雅文^{1,2}, 刀坂 泰史^{1,2,4}, 村上 明³, 和田 啓道², 長谷川 浩二², 森本 達也^{1,2,4} (1静岡県大薬, 2京都医療センター, 3京都大農, 4静岡県立総合病院)

【目的】高血圧などで心臓に負荷が加わり続けると、心臓は代償的に肥大し、やがて代償機構は破綻して心不全へと至る。よって心肥大を抑制することが心不全治療において重要となる。我々は、心筋細胞肥大抑制効果を指標に天然抽出物ライブラリーのスクリーニングを行い、柑橘類果皮成分である Nobiletin がラット初代培養心筋細胞において心筋細胞肥大を抑制し、さらに心筋梗塞モデルラットにおいて心不全の進展を抑制することを見出した。しかしながら、圧負荷に起因する心不全モデルでの Nobiletin の効果はわかっていない。そこで本研究の目的は圧負荷誘導性心不全モデルに対する Nobiletin の効果を検討することとした。

【方法】8~10 週齢の雄性 C57BL6/J マウスをランダムに 2 郡に分け、大動脈縮窄 (TAC) 術または Sham 手術を施した。手術翌日に各群を 2 郡に振り分け、Vehicle (1% アカシアガム) 又は Nobiletin (20 mg/kg/day) を 8 週間連日経口投与し、心臓超音波検査、組織学所見による解析及び、qPCR 法による遺伝子発現解析を行った。

【結果】心臓超音波検査の結果、TAC による左室後壁厚の肥厚や左室内径短縮率の低下は Nobiletin 群では有意に改善していた。心肥大の指標となる心体重比は TAC により増加したが、Nobiletin 群では有意に低下していた。心筋細胞径及び心臓血管周囲の線維化は、TAC で増加したが、Nobiletin 群で有意に抑制した。心肥大マーカーである ANF、BNP、 β -MHC の mRNA 発現は、TAC により増大したが、Nobiletin 投与により有意に抑制された。

【考察】Nobiletin が心筋梗塞だけでなく、圧負荷による慢性心不全の進展を抑制することが明らかになった。以上のことから、天然物由来の Nobiletin が新たな心不全治療薬となる可能性が示唆された。