

論 文 要 旨

**Sepiapterin enhances angiogenesis and functional recovery in mice
after myocardial infarction**

(セピアプテリンは急性心筋梗塞後マウスの血管新生と
心機能回復をもたらす)

関西医科大学内科学第二講座
(指導：塩 島 一 朗 教授)

嶋津 孝幸

【はじめに】心筋梗塞 (MI)後の左室リモデリングは、生命予後を左右する重篤な病態であり、その成因解明と治療法の確立が急務である。一酸化窒素 (NO) は MI 後の左室リモデリングを抑制することが知られているが、NO の生物学的利用度を制御する機序に関しては不明な点が多い。

我々は MI 後の心筋では誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) の発現が増加するが、酸化ストレスによる iNOS 脱共役の結果、NO の生物学的利用度が減少することが左室リモデリングに関与していると考えた。そこで本研究は、マウスの MI モデルを用い、NOS の補酵素 tetrahydrobiopterin (BH4) の前駆物質である sepiapterin が iNOS の脱共役を抑制することによって左室リモデリングを改善するか否か検討した。

【研究方法】生後 8w-10w の雄性 ①野生型 (C57Black) マウス、②内皮型一酸化窒素合成酵素遺伝子欠損マウス、③神経型一酸化窒素合成酵素遺伝子欠損マウス ④iNOS 遺伝子欠損 (iNOS^{-/-}) マウスを全身麻酔下に気管内挿管、開胸し、左前下行枝を結紮して MI を作成した。Sepiapterin 投与群では sepiapterin 10 mg/kg/日を経口投与した。

4群をそれぞれ、開胸するが MI にはしない sham 群、sham+sepiapterin 投与群、MI 群、MI+sepiapterin 投与群に分類した。MI28 日後に心臓超音波検査で左室リモデリングの程度を評価し、心臓を摘出して梗塞サイズを測定した。

摘出した心筋において NOS の発現、NOS 脱共役の指標であるニトロチロシンの発現、BH2、BH4 および BH4/BH2 比の測定、BH4 合成新生経路の律速酵素である GTP-CH の発現、窒素酸化物 (NO_x; nitrite+nitrate) の測定、血管新生の指標である CD31 の発現を検討した。

【結果】MI 後心筋には iNOS^{-/-}マウスを除いて iNOS の過剰発現がみられた。GTPCH-1 は全群において MI 後発現が低下していた。MI 後 BH2 は有意に上昇し、BH4、BH4/BH2 比は有意に低下した。Sepiapterin 投与によって、全群で BH2、BH4、BH4/BH2 比の上昇がみられた。ニトロチロシンは MI 後全群で有意に上昇したが、iNOS^{-/-}マウスではその程度は有意に抑制された。Sepiapterin の投与は MI 後全群でニトロチロシンの増加を有意に抑制した。NO_x は MI 後増加し、sepiapterin 投与によって iNOS^{-/-}マウスを除くすべての群でさらに有意な増加がみられた。CD31 の発現は MI 後全群で低下したが、sepiapterin 投与群では iNOS^{-/-}マウスを除いて有意な上昇を示した。Sepiapterin 投与群では iNOS^{-/-}マウスを除いて MI 後の梗塞サイズは有意に縮小し、左室リモデリングも有意に改善した。非選択的 NOS 阻害薬 L-NAME は、sepiapterin による NO_x の増加と血管新生を抑制し、心筋梗塞サイズと左室リモデリング抑制効果を打ち消した。

【考察】MI 後には iNOS の発現は増加したが、BH4/BH2 比の減少に伴う NOS 脱共役によって NO の生物学的利用度の上昇は抑制された。MI 後の NOS 脱共役を防ぐには BH4 を増加させることが必要であるが、GTPCH-1 の発現は低下しており、新生経路を介した BH4 の生成は抑制されていると考えられた。

BH4 の再利用経路を活性化する sepiapterin の投与は、BH2 の増加とそれを上回る BH4 の増加、BH4/BH2 比の有意な上昇をもたらした。その結果、iNOS

の脱共役は抑制され、NOの生物学的利用度は増加した。これに伴って sepiapterin 投与群では血管新生の増加、梗塞サイズの縮小と左室リモデリングの抑制が認められた。iNOS-/-マウスやL-NAMEを併用したマウスでは sepiapterin の効果が打ち消されたことから、MI後の心筋に対する sepiapterin の好ましい影響はiNOSを介することが示唆された。

【結論】 Sepiapterin は iNOS の脱共役を抑制することにより、NOの生物学的利用度を増加させ、血管新生を促してMI後の左室リモデリングを改善されることが示唆された。