

吉岡 慶 氏の学位審査結果の要旨

主査：松田 博子

副査：中邨 智之、湊 直樹

高血圧は心不全の重要な危険因子の一つで、左室に圧負荷が加わると、初期には代償性の心肥大、慢性期には収縮能低下と左室拡大をきたし、心不全に至る。圧負荷時に一酸化窒素合成酵素 (NOS) の補酵素である BH4 が減少して、NOS が本来産生すべき一酸化窒素 (NO) ではなく活性酸素を産生する「脱共役」がおきる。本研究では、横行大動脈絞扼 (TAC) によるラット圧負荷モデルで、BH4 の前駆物質であるセピアプテリンの作用を検討した。TAC 後、求心性心肥大、心筋間質の線維化、拡張性リモデリングが生じるが、セピアプテリンは、毛細血管密度を維持し、これらの変化を抑制した。活性酸素スカベンジャーである MPG、NOS の非選択的拮抗薬である L-NAME は影響せず、L-NAME はセピアプテリンの効果を打ち消した。以上の結果から、セピアプテリンは、NOS の脱共役を抑制し、NO の生物学的利用度を増加することにより、心肥大、線維化、拡張性リモデリングを抑制することが示された。セピアプテリン投与が心不全の新たな治療法となる可能性を示した本研究は、臨床上有意義で学位に値する。