

心不全進展過程におけるエンドセ リンの病態生理学的意義の解明

課題番号：08457206

平成8～9年度科学研究費補助金
基盤研究（B）（2）

平成10年3月

滋賀医科大学附属図書館



1997023733

研究代表者 木之下正彦
滋賀医科大学 医学部教授

【研究組織】

研究代表者：木之下正彦
滋賀医科大学 医学部教授

研究分担者：岩井直温
滋賀医科大学 医学部助手

和田厚幸
滋賀医科大学 医学部助手

【研究経費】

平成8年度 4,700千円

平成9年度 3,100千円

計 7,800千円

研究のまとめ

研究成果の概要

1. 心不全で増加したエンドセリン(ET)がETA及びETB受容体を介していかに心不全病態形成に関与しているかは明らかでない。ETA受容体拮抗薬FR139317、ETB受容体拮抗薬RES-701-1を、ヒト拡張型心筋症に相当する高頻度右室ペーシング心不全イヌに投与し、血行動態、腎機能、神経体液性因子調節に及ぼす効果を測定し、ETの病態生理学的意義を検討した。ETはETA受容体を介して肺、全身血管抵抗を増加させ、心内圧を上昇させる。糸球体濾過率、腎血漿流量(RPF)を低下させ水-ナトリウム(Na)貯留に関与している。ETB受容体を介しては、血管拡張、RPFの増加に関与している。さらにETA受容体を介しANP分泌を、ETB受容体を介してアルドステロン(Ald)分泌を調節し、血管トーン、体液貯留に二次的に関与していることが示唆された。よってETA受容体拮抗薬は血行動態を改善し利尿効果をもたらすと期待できる。一方ETB受容体拮抗薬は血行動態を悪化させるが、Ald分泌を抑制し体液貯留に拮抗する可能性があることが示唆された。そこでETA/B受容体拮抗薬TAK044を急性投与したところ、血行動態の改善に加えて、ANP、Ald分泌を抑制し尿中Na排泄を増加させた。

2. ETA/B受容体拮抗薬、T-0201の慢性投与効果を検討した。T-0201は心不全進展に伴う心内圧の上昇、心拍出量の低下を有意に抑制した。またノルエピネフリン分泌を亢進させず、ANP、Ald分泌を抑制し、尿排泄量低下を防止した。さらにACE阻害薬エナラプリルと心室リモデリングの形成抑制効果を比較したところ、T-0201はエナラプリル同様に、心重量の増加、肥大の形成を抑制した。よってET受容体拮抗薬の慢性投与は、血行動態の悪化、神経体液性因子の賦活化、体液貯留、心室リモデリングの形成を抑制し、心不全の進展を防止しうる可能性があると結論された。

キーワード：心房性ナトリウム利尿ペプチド

エンドセリン-1

心不全

受容体

腎機能

ACE阻害薬

アルドステロン

Summary of Research Results

1. Endothelin (ET)s may be involved in the pathogenesis of congestive heart failure (CHF) because a significant elevation of the plasma ET-1 level is observed in CHF compared with that in normal subjects. However, it has not elucidated the pathophysiological roles of endogenous ET-1 through two ET receptors, ETA and ETB in CHF. In the present study, we investigated the extent to which endogenous ETs affect hemodynamic, hormonal and renal variables through each of ET receptors using either selective ETA receptor antagonist, FR139317 (FR) or ETB receptor antagonist, RES-701-1 (RES) in dogs with CHF induced by right ventricular rapid pacing. FR decreased cardiac pressures and the plasma atrial natriuretic peptide (ANP) level and increased cardiac output (CO). Urinary flow rate and sodium excretion increased in association with an increase in the glomerular filtration rate and renal plasma flow (RPF). In contrast, RES increased cardiac pressures and decreased CO. It also decreased the plasma aldosterone level and RPF. Neither antagonist affected plasma norepinephrine levels. Thus, endogenous ETs increase cardiac pressures and the retention of body fluid through ETA receptors in CHF. The vasodilative action via ETB receptors is overall functionally more important than the constrictive action via ETA receptors. ETs may regulate the secretion of ANP and aldosterone. Our findings suggest that selective ETA receptor antagonists have potential therapeutic benefits not only on hemodynamics but also with regard to diuresis, while ETB receptor antagonists have adverse hemodynamic effects, with the possibility of preventing the fluid retention through the suppression of the aldosterone secretion in dogs with CHF.

2. We can anticipate that the ET system is an attractive target for therapeutic intervention in CHF. Thus, we examined the chronic therapeutic effects of an orally active ET receptor antagonist, T-0120 for 3 weeks in the same model. T-0120 significantly prevented the deterioration of cardiorenal functions during the development of CHF, expressed as a lowering of cardiac pressures and heightening of cardiac and urine output. Thus, chronic antagonism of ET receptors prevents the progressive exacerbation in CHF.

3. The excessively activated renin-angiotensin system (RAS) and ET promote vasoconstriction, the activation of neurohumoral factors and left ventricular (LV) pump dysfunction in the progression of CHF. We evaluated the chronic therapeutic effects of ET antagonism comparing with a blockade of the RAS with an angiotensin converting enzyme inhibitor, enalapril in the same model for 3 weeks. T-0201 prevented the reduction in cardiac contractility and CO and inhibited the LV dilatation as well as enalapril compared to vehicle. In spite of no significant difference in mean blood pressure, both compounds significantly suppressed the elevation of plasma ANP and norepinephrine which are established prognostic markers of CHF. Chronic treatment of an ET receptor antagonist may provide useful effects in the treatment for CHF.

Key Words: atrial natriuretic peptide
endothelin-1
heart failure
receptor
renal function
ace-inhibitor
aldosterone

【研究発表】

【国際学会】

Prognostic value of plasma cytokine antagonists in patients with chronic congestive heart failure
Takayoshi Tsutamoto, Atsuyuki Wada, Keiko Maeda, Tomoko Hisanaga, Daisuke Fukai,
Masato Ohnishi, Masahide Sawaki, Naoko Mabuchi
(Circulation Suppl 96 8:I-390,1997)
70th American Heart Association Scientific Sessions
(1997.11.9-12, Orlando Florida U.S.A.)

Chronic treatment with a novel orally active non-selective endothelin receptor antagonist in heart failure
Masato Ohnishi, Atsuyuki Wada, Takayoshi Tsutamoto, Yukiharu Maeda, Daisuke Fukai,
Masahide Sawaki, Keiko Maeda, Tomoko Hisanaga, Naoko Mabuchi, Masahiko Kinoshita
(Circulation 96 11:4116,1997)
70th American Heart Association Scientific Sessions
(1997.11.9-12, Orlando Florida U.S.A.)

Comparison of the chronic therapeutic effects of an ACE inhibitor and an orally active mixed ET-A/B receptor antagonist in heart failure
Atsuyuki Wada, Takayoshi Tsutamoto, Masato Ohnishi, Daisuke Fukai, Masahide Sawaki,
Keiko Maeda, Tomoko Hisanaga, Naoko Mabuchi, Yukiharu Maeda, Masahiko Kinoshita
(Circulation 96 11:4116,1997)
70th American Heart Association Scientific Sessions
(1997.11.9-12, Orlando Florida U.S.A.)

Comparison of Therapeutic Benefit with an Endothelin-A Receptor and a Mixed Endothelin Receptor Antagonist in Heart Failure
Masato Ohnishi, Atsuyuki Wada, Takayoshi Tsutamoto, Yukiharu Maeda, Daisuke Fukai,
Keiko Maeda, Tomoko Hisanaga
(Circulation Suppl 94 8:I-264, 1996)
69th American Heart Association Sessions (1996.11.10-13, New Orleans Louisiana U.S.A.)

Long-term inhibitory effects of endogenous natriuretic peptide activities on cardiorenal and neurohumoral factors in heart failure
Daisuke Fukai, Atsuyuki Wada, Takayoshi Tsutamoto, Yukiharu Maeda, Masato Ohnishi,
Masahiko Kinoshita
(JACC 29 2 Suppl 24A, 1997)
46Th Annual Scientific Session American College of Cardiology
(1997.3.16-19, Anaheim California U.S.A.)

Angiotensin II Antagonist Improves the Hemodynamics and Renal Functions in the Development of Congestive Heart Failure
Yukiharu Maeda, Atsuyuki Wada, Takayoshi Tsutamoto, Daisuke Fukai, Keiko Maeda,
Masato Ohnishi, Tomoko Hisanaga, Masahiko Kinoshita
(JACC Suppl 27 2:258A, 1996)
45Th Annual Scientific Session American College of Cardiology
(1996.3.24-27, Orlando, Florida U.S.A.)

Role of Endogenous Atrial Natriuretic Peptide After Chronic Inhibition of Angiotensin II Activity in Heart Failure

Atsuyuki Wada, Yukiharu Maeda, Daisuke Fukai, Masato Ohnishi, Keiko Maeda, Tomoko Hisanaga, Takayoshi Tsutamoto, Masahiko Kinoshita

(JACC Suppl 27 2:258A, 1996)

45Th Annual Scientific Session American College of Cardiology
(1996.3.24-27, Orlando, Florida U.S.A.)

Chronic treatment with a novel orally active endothelin antagonist in heart failure

Masato Ohnishi, Atsuyuki Wada, Takayoshi Tsutamoto, Yukiharu Maeda, Daisuke Fukai, Masahide Sawaki, Masahiko Kinoshita

Fifth International Conference on Endothelin (1997.9.12-15, Kyoto Japan)

An endothelin converting enzyme inhibitor has acute therapeutic effects in heart failure

Atsuyuki Wada, Takayoshi Tsutamoto, Masato Ohnishi, Daisuke Fukai, Masahide Sawaki, Yukiharu Maeda, Masahiko Kinoshita

Fifth International Conference on Endothelin (1997.9.12-15, Kyoto Japan)

Comparison of the effects of selective ETA and ETB receptor antagonists in heart failure

Masahiko Kinoshita, Atsuyuki Wada, Takayoshi Tsutamoto, Daisuke Fukai, Masato Ohnishi, Masahide Sawaki, Yukiharu Maeda

Fifth International Conference on Endothelin (1997.9.12-15, Kyoto Japan)

【国内学会】

心筋梗塞急性期はANP分泌が低下する

前田圭子, 薦本尚慶, 和田厚幸, 久永智子, 前田行治, 深井大輔, 大西正人, 杉本喜久, 木之下正彦, 上条猛

第61回日本循環器学会総会・学術集会 (平成9年3月31日-4月2日, 東京)

左室機能不全患者の予後推測因子としての血漿BNP濃度の有用性 -ANP濃度、血行動態指標との比較

薦本尚慶, 和田厚幸, 前田圭子, 久永智子, 前田行治, 深井大輔, 大西正人, 杉本喜久, 木之下正彦

第61回日本循環器学会総会・学術集会 (平成9年3月31日-4月2日, 東京)

アンジオテンシンII受容体拮抗薬とACE阻害薬の慢性投与による心不全治療効果の比較

前田行治, 和田厚幸, 薦本尚慶, 深井大輔, 大西正人, 前田圭子, 久永智子, 木之下正彦

第61回日本循環器学会総会・学術集会 (平成9年3月31日-4月2日, 東京)

慢性心不全に対する心房性ナトリウム利尿ペプチド長期投与の検討

深井大輔, 和田厚幸, 薦本尚慶, 金盛俊之, 前田行治, 大西正人, 前田圭子, 久永智子, 木之下正彦

第61回日本循環器学会総会・学術集会 (平成9年3月31日-4月2日, 東京)

心不全患者における血中IL-6濃度の規定因子と治療前後の変化について

久永智子, 薦本尚慶, 前田圭子, 和田厚幸, 前田行治, 深井大輔, 大西正人, 木之下正彦

第61回日本循環器学会総会・学術集会（平成9年3月31日-4月2日，東京）

急性心筋梗塞における低用量ANP持続投与の効果

前田圭子，蔦本尚慶，和田厚幸，久永智子，前田行治，深井大輔，大西正人，木之下正彦

第61回日本循環器学会総会・学術集会（平成9年3月31日-4月2日，東京）

【シンポジウム】

心不全患者におけるナトリウム利尿ペプチドの臨床的意義

蔦本尚慶，木之下正彦

第60回日本循環器学会総会・学術集会（3/19～21，大阪）

【一般演題、口述】

心不全における慢性アンジオテンシンII阻害のエンドセリン分泌に及ぼす効果—ACE阻害剤とアンジオテンシンII受容体拮抗薬を用いての比較—

和田厚幸，前田行治，深井大輔，大西正人，久永智子，前田圭子，蔦本尚慶，木之下正彦

第60回日本循環器学会総会・学術集会（3/19～21，大阪）

心不全における体液恒常性維持に果たす心房性

ナトリウム利尿ペプチドの役割

木之下正彦，蔦本尚慶

第94回日本内科学会講演会【シンポジウム】（平成9年4月24-26日，大阪）

心不全治療薬としてのアンジオテンシンII受容体拮抗薬の慢性効果-神経体液性因子に及ぼす影響-

蔦本尚慶，前田圭子，久永智子，馬淵尚子，木之下正彦

第45回日本心臓病学会学術集会（平成9年9月25-27日，札幌）

心不全患者の血漿BNP濃度はどこまで改善すべきか

前田圭子，蔦本尚慶，久永智子，馬淵尚子，木之下正彦

第45回日本心臓病学会学術集会（平成9年9月25-27日，札幌）

慢性心不全患者の治療目標としての血漿BNP濃度

前田圭子，蔦本尚慶，和田厚幸，久永智子，馬淵尚子，深井大輔，大西正人，澤木政英，木之下正彦

第1回日本心不全学会総会・学術集会

（平成9年10月10-12日，京都）

慢性心不全患者に対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬の慢性効果-サイトカインに対する影響-

蔦本尚慶，和田厚幸，久永智子，前田圭子，馬淵尚子，深井大輔，大西正人，澤木政英，木之下正彦

第1回日本心不全学会総会・学術集会（平成9年10月10-12日，京都）

心不全を伴う心房細動患者における電氣的除細動前後の神経体液性因子の経時的変化-心房細動再発との関係-

馬淵尚子, 蔦本尚慶, 和田厚幸, 前田圭子, 久永智子, 深井大輔, 大西正人,
澤木政英, 木之下正彦
第1回日本心不全学会総会・学術集会 (平成9年10月10-12日, 京都)

【地方会】

神経体液因子から見た心不全の病態と治療
木之下正彦
第36回京都ハートクラブ (平成9年1月25日, 京都)

慢性心不全におけるエンドセリン受容体サブタイプ別拮抗薬の急性効果 -エンドセリン阻害薬の慢性治療効果の可能性を探る-
大西正人
第14回滋賀医科大学シンポジウム (学長研究奨励賞)
(平成9年2月18日, 滋賀医大)

神経体液因子からみた心不全の病態と治療
木之下正彦
J-LIT栃木県第5回研究会 (平成9年2月21日, 宇都宮)

心不全治療の最前線
木之下正彦
兵庫県循環器病研究会 (平成9年3月8日, 神戸)

心不全予後規定因子としての血中BNP濃度測定の意義
蔦本尚慶
第61回日本循環器学会学術集会ランチョンセミナー (平成9年4月1日, 東京)

神経体液因子からみた心不全治療
木之下正彦
第1回日本心不全学会学術集会ポストコンgresシンポジウム
(平成9年10月12日, 京都)

神経体液因子と心不全
木之下正彦
心不全と不整脈ワークショップ'97 (平成9年12月5日, 東京)

重症心不全患者における肺血管床でのナトリウム利尿ペプチド受容体の
downregulation の可能性
前田圭子, 蔦本尚慶, 久永智子, 前田行治, 杉本喜久, 木之下正彦
第44回日本心臓病学会学術集会 (9/25~27, 東京)

【その他の研究会・講演会・シンポジウム・セミナー】

慢性心不全における内因性エンドセリンの病態生理意義 - 選択的ET-A及びET-A-ET-B両受容体拮抗薬を用いての比較

和田厚幸、大西正人、前田行治、深井大輔、前田圭子、久永智子、蔦本尚慶、
木之下正彦
心不全研究会（1／20、'98、東京）

第4回Vascular Medicine and Pathobiology研究会（3／1、'98、東京）
心臓血管及び副腎組織レニン・アンジオテンシン系に関する検討
岩井直温

第1回高血圧と動脈硬化研究会部会（6月、東京）
副腎レニン・アンジオテンシン系の意義
岩井直温、下池仁志、木之下正彦

【論文発表】

Chronic Effects of a Novel, Orally Active Endothelin Receptor Antagonist, T-0201, in Dogs with Congestive Heart Failure

Masato Ohnishi, Atsuyuki Wada, Takayoshi Tsutamoto, Daisuke Fukai, Masahide Sawaki, Yukiharu Maeda and Masahiko Kinoshita
(Journal of Cardiovascular Pharmacology, 31(Suppl. 1):S236-S238, 1998)

Comparison of the Effects of Selective Endothelin ETA and ETB Receptor Antagonists in Congestive Heart Failure

Atsuyuki Wada, Takayoshi Tsutamoto, Daisuke Fukai, Masato Ohnishi, Keiko Maeka, Tomoko Hisanaga, Yukiharu Maeda, Yuzuru Matsuda, Masahiko Kinoshita
(Journal of American College of Cardiology, 30,5:1385-92, 1997)

Expression of angiotensin converting enzyme and chymase in human atria

Nobuyuki Ohmichi, Naoharu Iwai and Masahiko Kinoshita
(Journal of Hypertension, 15,9:935-943, 1997)

Attenuation of Compensation of Endogenous Cardiac Natriuretic System in Chronic Heart Failure (Prognostic Role of Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration in Patients With Chronic Symptomatic Left Ventricular Dysfunction)

Takayoshi Tsutamoto, Atsuyuki Wada, Keiko Maeda, Tomoko Hisanaga, Yukiharu Maeda, Daisuke Fukai, Masato Ohnishi, Yoshihisa Sugimoto, Masahiko Kinoshita
(Circulation, 96,2:509-516, 1997)

Chronic effects of ANG II antagonist in heart failure:improvement of cGMP generation from ANP

Yukiharu Maeda, Atsuyuki Wada, Takayoshi Tsutamoto, Daisuke Fukai and Masahiko Kinoshita
(American Journal of Physiology, 272(Heart Cir. Physiol. 41):H2139-H2145, 1997)

Induction of Renin in Medial Smooth Muscle Cells by Balloon Injury

Naoharu Iwai, Masafumi Izumi, Tadashi Inagami, Masahiko Kinoshita
(Hypertension, 29:1044-1050, 1997)

心不全における体液恒常性維持に果たす心房性ナトリウム利尿ペプチドの役割

木之下正彦, 蔦本尚慶
(日本内科学会雑誌, 86,9:1670-1673, 1997)

Roles of Neurohumoral Factors in the Progression of Heart Failure

Masahiko Kinoshita and Takayoshi Tsutamoto

(Internal Medicine, 35,1:58-59, 1996)

Cardiac Renin-Angiotensin System in the Hypertrophied Heart

Naoharu Iwai, Hitoshi Shimoike, Masahiko Kinoshita

(Circulation 92,9:2690-2696, 1995)

A Functional Role for Endogenous Atrial Natriuretic Peptide in a Canine Model of Early Left Ventricular Dysfunction

Tracy L. Stevens, John C. Burnett, Jr., Masahiko Kinoshita, Yuzuru Matsuda,
and Margaret M. Redfield

(The Journal of Clinical Investigation, 95:1101-1108, 1995)

心不全発症過程における神経体液性因子の意義

木之下正彦, 蔦本尚慶

(日本内科学会雑誌, 84,9:1454-1458, 1995)