

不全心筋における酸化的ストレスと神経体
液・免疫因子の臨床的意義

課題番号：**11670674**

平成13年度科学研究費補助金
基盤研究（C）（2）

平成14年3月

研究代表者 薦本尚慶

滋賀医科大学 医学部 文部科学教官助手

不全心筋における酸化ストレスと神経体液・免疫因子の臨床的意義

課題番号：11670674

平成13年度科学研究費補助金
基盤研究(C)(2)

平成14年3月

研究代表者 蔦本尚慶

滋賀医科大学 医学部 文部科学教官助手

滋賀医科大学附属図書館



2001015536

(研究組織)

研究代表者：蔦本尚慶

滋賀医科大学 医学部 文部科学教官助手

研究分担者：杉本喜久

滋賀医科大学 医学部 文部科学教官助手

研究分担者：前田圭子

滋賀医科大学 医学部 医員

(研究経費)

平成11年度 1、400千円

平成12年度 1、300千円

平成13年度 700千円

計 3、400千円

研究のまとめ

研究成果の概要

心不全患者において心機能、心室リモデリングと酸化ストレス—サイトカイン—神経体液性因子の関係を臨床的に観察した報告はない。我々は、酸化ストレスの指標として大動脈—冠状静脈洞間の酸化 LDL(oxLDL)を測定し、コントロール群では差を認めなかったが、拡張型心筋症患者（動脈硬化や、高脂血漿を認めない患者）では、心筋レベルでの酸化ストレスの増加を反映して oxLDL の有意な産生増加を認めた。一方、従来の酸化ストレスの指標とされる thiobarbituric reactive substances (TBARS)は差を認めなかったことより、oxLDL は鋭敏な酸化ストレスの指標と考えられた。心筋での oxLDL の産生量は左室造影で求めた左室駆出率と負に相関し、酸化ストレスが心機能低下に関与していることが考えられた。心筋症患者において、大動脈—冠状静脈洞間の TNF α 産生量と心筋での oxLDL の産生量が正相関した結果より、in vitro で報告されているように酸化ストレス亢進の原因として TNF α の関与が考えられた。さらに抗酸化薬と考えられるカルベジロールを投与されていた患者では、投与されていない患者に比べて、心筋での oxLDL の産生量が有意に低下していた。すなわち、臨床的にフリーラジカルなどの測定は困難であるが、oxLDL は動脈硬化や、高脂血漿を認めない拡張型心筋症患者で増加することなどより、酸化ストレスの指標として有用である可能性が示唆された。さらには、84名の慢性心不全患者を対象に前向きに平均780日間追跡した結果、血漿 oxLDL 濃度は心血管事故の予測因子として有用であることが明らかになった。以上の結果を平成12、13年にアメリカ心臓病学会、日本循環器学会などで報告し論文に報告した。

キーワード：心不全、酸化ストレス、酸化 LDL, TNF α , 予後

Summary of Research Results

To evaluate oxidative stress in the failing ventricle in patients with DCM, we measured plasma oxLDL in the aortic root (AO) and the coronary sinus (CS) in control subjects and in 22 patients with DCM. There was no difference in oxLDL between the AO and CS in control subjects. In contrast, plasma oxLDL was significantly higher in the CS than the AO and a significant correlation between the transcardiac gradient of oxLDL and the left ventricular ejection fraction was shown. There was also a significant correlation between the transcardiac gradient of tumor necrosis factor α (TNF α) and the transcardiac gradient of oxLDL, suggesting that the transcardiac gradient of oxLDL reflects oxidative stress, partly stimulated by TNF α , in the failing heart in these patients.

To evaluate the relationship between plasma oxidized low density-lipoprotein (oxLDL), a marker of oxidative stress and the prognosis of patients with congestive heart failure (CHF), we measured plasma level of oxLDL by the sandwich ELISA using a specific monoclonal antibody against oxLDL in age-matched normal subjects (n=18) and in patients with chronic CHF (n=84, mean left ventricular ejection fraction (LVEF)=31%, NYHA functional class: II-IV) and monitored them prospectively for a follow-up period of 780 days. Twenty-six patients had cardiac events; 14 had cardiac death and 12 were hospitalized for heart failure or other cardiovascular events. A high plasma levels of BNP (p=0.0002) and oxLDL (p=0.0006) were shown to be independent predictors of mortality by stepwise multivariate analysis. These results indicate that the plasma level of oxLDL is a useful predictor of mortality in patients with CHF, suggesting that oxidative stress has an important role of the pathophysiology of CHF.

Key Word: congestive heart failure, prognosis, oxidative stress, oxidized low density-lipoprotein

研究発表

(国際学会)

Endothelin-1 stimulates oxidative stress in the failing heart in patients with dilated cardiomyopathy.

Tsutamoto T, Wada A, Matsumoto T, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Fujii M, Sawaki M, Horie H, Kinoshita M. 72 nd American Heart Association Scientific Sessions, Atlanta Georgia, 1999.

Plasma brain natriuretic peptide concentration as a useful predictor of mortality and morbidity in patients with diastolic heart failure.

Tsutamoto T, Maeda K, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Kinoshita M. 73 rd American Heart Association Scientific Sessions New Orleans, 2000.

Plasma oxidized low-density lipoprotein concentration as a useful marker of oxidative stress in patients with congestive heart failure.

Tsutsui T, Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Yamoamoto T. 50 th Annual Scientific Session, American College of Cardiology, Orland Florida, 2001.

国内学会発表

心筋酸化ストレスの指標としての酸化 LDL 濃度の大動脈—冠状静脈。筒井崇、葛本尚慶、和田厚幸、前田圭子、馬淵尚子、林優、大西正人、澤木政英、藤井応理、松本武洋、堀江元、杉本喜久、松本鉄也、木之下正彦.第64回日本循環器学会総会学術集会, 2000.

拡張型心筋症患者における心筋酸化ストレス亢進の原因としてのエンドセリンの重要性。葛本尚慶、和田厚幸、前田圭子、馬淵尚子、筒井崇、林優、大西正人、澤木政英、藤井応理、松本武洋、堀江元、杉本喜久、松本鉄也、木之下正彦.第64回日本循環器学会総会学術集会, 2000.

慢性心不全患者における酸化ストレス亢進と神経体液因子の関係。筒井崇、葛本尚慶、和田厚幸、松本鉄也、前田圭子、馬淵尚子、林優、大西正人、木之下正彦.第64回日本循環器学会総会学術集会, 2000.

酸化ストレスの指標としての血漿酸化 LDL 濃度測定の意義-血清尿酸との比較-. 筒井崇、葛本尚慶、前田圭子、馬淵尚子、林優、木之下正彦. 第48回日本心臓病学会学術総会, 2000.

Relationship between tumor necrosis factor α production and oxidative stress in the failing heart of patients with dilated cardiomyopathy. Tsutsui T, Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Yamoamoto T, Kinoshita M. 第65回日本循環器学会総会学術集会, 2001.

Plasma oxidized low-density lipoprotein cocentration as a useful marker of oxidative stress in patients with congestive heart failure.

Tsutsui T, Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Yamoamoto T, Kinoshita M.

第65回日本循環器学会総会学術集会, 2001.

(論文発表)

Tsutamoto T, Wada A, Matsumoto T, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Yamamoto T, Horie H, Sugimoto Y, Kinoshita M. Relationship between tumor necrosis factor α production and oxidative stress in the failing heart of patients with dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 37:2086-2092,2001.

Tsutsui T, Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Ohnishi M, Kinoshita M. Plasma Oxidized Low-density Lipoprotein as a Prognostic Predictor in Patients with Chronic Congestive Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 39:957-962,2002.