

学 位 論 文 題 名

Sequential change of BMIPP uptake with age in
spontaneously hypertensive rat model.

(高血圧自然発症ラットモデルでの加齢によるBMIPP集積の経時的変化)

学位論文内容の要旨

I : 目 的

高血圧により心筋虚血や心不全、心突然死などの心臓疾患が引き起こされるのはよく知られており、高血圧治療の臨床的な研究が盛んに行われている。また基礎的研究の分野では高血圧を引き起こす多くの動物モデルが開発されており、高血圧自然発症ラット（以下SHRと略）もその中の一種類として研究に使用されてきた。

一方、核医学の分野で最近、心筋脂肪酸の代謝を画像化することのできる15-(p-iodophenyl)-3-R,S-methylpentadecanoic acid(以下BMIPPと略)が開発され、心筋脂肪酸代謝異常の発見のため広く用いられている。しかし、肥大大心でのBMIPPを用いた基礎的研究の多くは心筋症におけるものであり、高血圧性肥大大心での研究は少なく、またSHRを用いて経時的・統計学的検討を行ったものはない。そこで我々は、BMIPPを用いてSHRの心筋脂肪酸代謝が加齢とともにどのような変化を示すのか、また心筋血流との関係を明らかにし、高血圧性肥大大心の早期発見の可能性を検討した。

II : 方 法

SHRを高血圧モデルとして、また加齢により高血圧を起こさないWistar-Kyoto rats (以下WKYと略)を高血圧コントロール群として用いた。両系列のラットをそれぞれ週齢12、15、18、51週の時点で各群8匹（51週のみSHR 5匹、WKY 6匹）を血圧測定後、¹²⁵I-BMIPP及び²⁰¹Tlをラットの頸静脈より静脈注射し、その10分後に心臓を取り出した。このプロセスはすべて麻酔下にて行われた。取り出した心臓は、重量を測定した後右室心筋、左室心筋に分離した。左室心筋はさらに前壁、側壁、後壁、中隔に分けた後、内壁、外壁に分割、計8個の組織片で重量、BMIPP集積カウント、Tl集積カウントを測定した。測定した重量、BMIPP集積カウント、Tl集積カウントおよびスタンダードのカウントから、各組織片の%dose/gを算出した。また、心筋血流と脂肪酸代謝の関係を示す指標として、BMIPP %doseとTl %doseの比(以下B/T比と略)を求めた。これらの指標を用い、左室心筋での脂肪酸代謝の変化を統計学的に比較検討した。

III : 結 果

SHRでは、12週から18週にかけて有意に血圧が上昇し($p<0.001$)、全週齢においてWKYより有意に血圧が高値であった($p<0.001$)。単位体重当たりの心筋重量値は、全週齢でWKY群よりSHR群が有意に高く($p<0.001$)、SHR群内の経時的変化は12週から18週の間で有意な上昇を認めた($p<0.05$)。SHR群での左室心筋のBMIPP集積の経時的変化は週齢が進むにつれて集積が低下し、特に12週に比較し18週で有意な低下を認めた($p<0.05$)。18週と51週の間にはBMIPP集積に有意な変化を認めなかった。これに対し、SHR群の左室心筋血流の経時的変化は15週から51週にかけて徐々に集積低下を認めたが、有意差はなかった。その結果、SHR群では脂肪酸代謝と血流の比であるB/T比の経時的変化は12週から18週にかけて有意に低下した($p<0.05$)が、18週から51週にかけては値が上昇した。

SHR、WKY両群とも、各週齢ごとに左室心筋の8カ所の部位別にBMIPP、TI集積について検討したが、局所的なものに関しては有意差を認めなかった。

IV： 考 察

SHR群において12週から18週の間には血圧の上昇にともない心筋の肥大がおきることが、血圧と単位体重当たりの心筋重量の変化によりわかる。また、この期間の左室心筋のBMIPP集積は有意に低下を示した。これらの結果から、高血圧性肥大心では早期から脂肪酸代謝が低下し、それは肥大の程度に関係すると推測される。また、SHR群の51週では18週に比べBMIPP集積に有意な変化を示さなかったことから、脂肪酸代謝障害はある時期からは進まなくなることも推測された。

一方、SHR群のTI集積は15週から51週にかけて低下する傾向があった。したがって、高血圧性肥大心では肥大が進むにつれて心筋血流も低下してくるものと考えた。

脂肪酸代謝と血流の比であるB/T比の変化は12週から18週にかけては急激に低下するのに対して、18週から51週にかけては逆に上昇を示した。このことは、SHRでの高血圧性心筋肥大では脂肪酸代謝の方が血流の障害よりも早期に発生し、慢性期には心筋障害が進行しなくなるためにBMIPP集積が変化しなくなるのに対して、心筋血流は高血圧による心筋障害を早期には反映せず、ある程度障害が進まなければ有意な変化として現れないためにこのような結果となったものと考えられた。

高血圧性肥大心における局所的な変化についての検討も同様に行ったが、BMIPP、TI集積ともに局所的変化に有意差を認めなかった。

しかし、今回の実験において病理組織学的な検討を行わなかった為、障害の程度と脂肪酸代謝、心筋血流の関係については今後の検討課題として残っているが、以前に他の施設において行われたSHRの心筋障害の病理学的な検討では、16週齢ですでに心筋の繊維化が内腔側に強い傾向はあるがびまん性に認められており、今回の我々のデータもこの結果に矛盾しないものであった。

V： 結 語

以上の結果より、高血圧性心筋障害の検出は脂肪酸代謝の変化を測定する方が、より早期の心筋障害を検出できる可能性が示唆された。また、心筋血流と同時に比較することで検出能はさらに高くなり、より詳細な情報を得られる可能性が示された。

BMIPPは心筋の脂肪酸代謝を反映するものであり、臨床で高血圧性心筋障害の早期発

見に有効な検査となるものと期待され、経時的に検査を行うことで治療効果判定や予後の推定にも利用できるものと思われる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 宮 坂 和 男

副 査 教 授 菅 野 盛 夫

副 査 教 授 北 畠 顯

副 査 教 授 玉 木 長 良

学 位 論 文 題 名

Sequential change of BMIPP uptake with age in spontaneously hypertensive rat model.

(高血圧自然発症ラットモデルでの加齢によるBMIPP集積の経時的変化)

高血圧により心筋虚血や不整脈が引き起こされるのはよく知られており、高血圧の臨床的基礎的研究は数多く行われている。基礎的研究では高血圧動物モデルの一つとして、高血圧自然発症ラット（以下SHRと略）が使用されてきた。一方、脂肪酸の代謝を画像化することのできる15-(p-iodophenyl)-3-R,S-methylpentadecanoic acid(以下BMIPPと略)が開発され、心筋脂肪酸代謝異常の検出が可能となってきた。しかし、BMIPPを用いた基礎的研究では高血圧性肥大心の研究は少なく、またSHRを用いて経時的検討を行ったものはない。本研究の目的は、BMIPPを用いてSHRの心筋脂肪酸代謝と心筋血流の変化の関係を明らかにし、高血圧性肥大心の早期発見の可能性を明らかにすることである。

SHRを高血圧モデル群として、コントロール群としてWistar-Kyoto rats (以下WKYと略)を用いた。週齢12、15、18、長期生存例として51週齢において血圧、体重の測定後、¹²⁵I-BMIPP及び²⁰¹Tlを静脈投与し、その10分後に心臓を摘出した。この操作はすべて麻酔下にて行った。摘出心の、左室心筋を前壁、側壁、後壁、中隔に分けた後、内壁、外壁に分割、計8個の組織片の重量、BMIPP集積カウント、Tl集積カウントを測定し、各組織片の集積率%dose/gを算出した。また、心筋血流に対する脂肪酸の取込率の指標としてBMIPP %doseとTl %doseの比(以下B/T比と略)を求め比較検討した。

その結果、SHRでは、12週から18週にかけて有意に血圧が上昇し($p<0.001$)、全週齢においてWKYより有意に血圧が高値であった($p<0.001$)。心肥大の指標となる心体重比は全週齢でWKY群よりSHR群が有意に高く($p<0.001$)、心肥大が起きていること明らかとなった。特にSHR12週から18週の間で急激な心体重比の増大を認めた($p<0.05$)。SHR群のBMIPP集積は心肥大が進む12週から18週にかけて有意に低下した($p<0.05$)。18週と51週の間にはBMIPP集積に有意な変化は認めなかった。SHR群の心筋血流を表す指標のTl%dose/gには有意な変化は認めなかった。B/T比は12週から18週にかけて急激に低下した($p<0.05$)。SHR、WKY両群とも、各週齢の左室心筋の8部位のBMIPP、Tl集積に局所的

な差は認めなかった。

この結果から、高血圧性肥大心では早期から脂肪酸代謝が低下し、それは肥大の程度に関係すると推測された。また、SHR群の長期生存例となる51週では18週に比べBMIPP集積に有意な変化を示さなかったことから、脂肪酸代謝障害はある時期からは進まなくなることも推測された。高血圧性肥大心における局所的な変化についての検討では、BMIPP、TI集積ともに局所的変化に差を認めなかった。今回の実験において病理組織学的な検討を行わなかった為、心筋組織障害の程度と脂肪酸代謝、心筋血流の関係については明らかではないが、今後の検討課題と考えられた。高血圧性心筋障害の検出においては脂肪酸代謝の変化を測定することで、より早期の心筋障害を検出できる可能性が示唆され、心筋血流と比較することで検出能はさらに高くなり、高血圧性心筋障害の早期発見に有効な検査となるものと期待された。

公開発表は約30名の聴衆の前で行われた。まず、副査の菅野教授より1)高血圧自然発症ラットにおいて12週以前の心筋での検討はどうか。2)高血圧性肥大心において脂肪酸代謝が低下するのはなぜか、との質問があった。また、副査の北畠教授から組織学的検討を行うべきとのコメントとともに、1)ラットの心臓重量の具体的な値はどう変化したか。2) ^{125}I -BMIPP/ ^{125}I -TI比が18週齢よりも51週令で何故増加したのか。3)脂肪酸、血糖などの血液データはどうであったか、4)降圧剤にて血圧をコントロールすると脂肪酸代謝は改善するか、との質問があった。最後に主査の宮坂教授より心筋脂肪酸代謝の画像化によって本研究と同様の結果を得ることが可能かとの質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は適切な回答をおこなった。

今後さらに、組織学的検討や他のモデルとの比較検討を行うことにより高血圧と脂肪酸代謝の関係が明らかになると期待される。

審査員一同は、高血圧性心筋障害の早期発見と脂肪酸代謝の測定の間に関係があることを見出した本研究を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。