

学位論文題名

イヌの心疾患における心房性ナトリウム利尿ペプチドおよび
脳性ナトリウム利尿ペプチドに関する臨床病理学的研究

学位論文内容の要旨

小動物医学領域において、イヌの心疾患を診断・治療する機会は増加している。イヌの心疾患の病態をより正確に把握することは、適切な治療にとって不可欠である。そして、このことは罹患犬の生活の質を向上させ、心疾患に起因する死亡率を減少させることにつながる。

ヒト循環器医学領域では、心臓由来のペプチドホルモンである心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)および脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)が心疾患の病態を反映する指標として注目されている。ANPは心房に対する負荷、BNPは心室に対する負荷に応じて心筋細胞から循環血液中に放出され、血圧や体液循環量を調節する役割を担っている。心不全患者において、血漿ANPおよびBNP濃度は、臨床症状の増悪、心内圧の上昇あるいは左心機能の低下に伴って上昇するため、重症度や治療効果の評価あるいは予後の判定因子になり得ることが示唆されている。

ANPおよびBNPは獣医臨床においても有用であると考えられるが、イヌのANPに関する若干の報告しかない。したがって、本研究ではイヌの心疾患におけるANPおよびBNPの病態生理学的意義を検討するとともに、それらの血漿濃度測定が臨床病理学的に有用であるか否かを評価した。

第1章では、健常犬におけるANPおよびBNPの組織分布を検討するため、ANPおよびBNPのcDNAクローニングを行い、RT-PCR法と得られたcDNA断片をプローブとしたノーザンブロット解析によって各臓器・組織でのmRNA発現を調べた。

イヌのBNP前駆体のcDNAの長さは420bp、アミノ酸残基数は140残基であり、既知の哺乳動物のBNP前駆体の中で最も長い構造を有していた。また、ANPと比較して、イヌと他の動物種との間におけるBNPの相同性は低かった。

健常犬において、ANPのmRNAは心房で最も発現しており、心室、中枢神経系および腎臓においても発現していた。一方、BNPのmRNAの発現は心房でのみ確認され、心室および中枢神経系では認められなかった。以上のように、健常犬においてはANPおよびBNPとも主に心房で合成されており、動物種間でBNPの組織分布は異なっていた。以上のことから、イヌとヒトにおけるBNPの病態生理学的意義は異なる可能性が示唆された。

次に第2章では、実験的に作出した急性心筋梗塞モデル犬および僧帽弁逆流モデル

犬において、心筋組織におけるANPとBNPのmRNA発現および血漿濃度を測定し、イヌにおけるそれらの病態生理学的意義を検討した。

急性心筋梗塞モデル犬において、梗塞作出前後でANPおよびBNPの血漿濃度の変動はほとんど認められなかった。ANPのmRNA発現は非梗塞部では認められず、梗塞部においても僅かに認められたのみであったが、BNPのmRNA発現は非梗塞部および梗塞部において認められ、特に梗塞部におけるmRNA発現量は有意に増加していた。

僧帽弁逆流モデル犬において、ANPおよびBNPの血漿濃度は非代償性心不全群において高値を示した。また、左心房圧の指標である肺動脈楔入圧の上昇に伴ってANPおよびBNPの血漿濃度の上昇が認められた。心筋組織におけるANPのmRNAは心房でのみ強い発現を認めたのに対し、BNPのmRNAは心室においても発現が認められた。

以上のことから、ANPは主として心房で合成されており、心筋傷害や容量過負荷などの病的状態においては心房での合成量が増加するのに対し、BNPは主に心房で合成されているものの、心筋傷害や容量過負荷などの病的状態においては心房のみならず心室においても合成量が増加することが示唆された。

最後に第3章では、本学獣医学部附属動物病院に来院した動脈管開存症犬4頭および慢性僧帽弁逆流犬19頭を用い、これらの心疾患の病態とANPおよびBNPの血漿濃度との関連を検討した。

動脈管開存症犬において、術前にANP濃度が高値を示していた症例では、術後ANP濃度は急激に低下したのに対し、術前に高値を示していなかった症例では、術後ANP濃度は僅かな変動しか認められなかった。また、心エコー図検査による左心房の拡張の程度と血漿ANP濃度との間に関連性が認められ、動脈管開存症犬においてはANPは主に拡張した左心房で合成されていると考えられた。一方、BNP濃度は術後3日目に一旦低下するが、術後10日目には軽度上昇し、術後30日目には再び軽度低下する傾向があり、ANPとは異なる合成・分泌調節を受けている可能性が示唆された。

慢性僧帽弁逆流犬において、ANPおよびBNP濃度は心不全の重症度に伴って上昇する傾向が認められた。また、非代償性心不全群のANPおよびBNP濃度は代償性心不全群よりも有意に高いことが示され、心不全の代償状態の程度が評価できる可能性が示唆された。しかし、BNP濃度の上昇程度はANPと比較して低かった。

以上のことから、動脈管開存症犬における治療効果の判定にANPが血液生化学的指標となり、慢性僧帽弁逆流犬における心不全の重症度評価および代償状態の推定にはANPおよびBNPが指標になり得ると示唆された。

以上の結果をまとめると、イヌのANPおよびBNPは正常心では主に心房で合成・分泌されているが、心筋梗塞や僧帽弁逆流による容量過負荷などの病的心ではANPは主に心房で合成・分泌が亢進するのに対し、BNPは心房のみならず心室においても合成・分泌が亢進することが示唆された。また、ANPおよびBNPはイヌの心疾患臨床例において心不全の重症度の評価や治療に対する効果の判定など、臨床病理学的に有用であると考えられ、さらに臨床例を重ねて検討する価値があると考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 藤 永 徹
副 査 教 授 葉 原 芳 昭
副 査 教 授 齊 藤 昌 之
副 査 教 授 橋 本 晃

学位論文題名

イヌの心疾患における心房性ナトリウム利尿ペプチドおよび 脳性ナトリウム利尿ペプチドに関する臨床病理学的研究

心臓由来のペプチドホルモンである心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)および脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は体液循環量や血圧を調節する役割を担っており、それらの血漿濃度はヒト循環器病において、心不全の重症度や治療効果の判定あるいは予後の推定に有用であることが示唆されている。一方、獣医学領域においてはANPおよびBNPの診断学的有用性に関して十分な検討がなされていないため、申請者はイヌの心疾患におけるANPおよびBNPの病態生理学的意義および臨床病理学的有用性について検討し、以下の結果を得た。

まず、イヌのANPおよびBNPのcDNAクローニングを実施し、イヌのBNPのcDNA塩基配列とアミノ酸配列を明らかにした。さらに、得られたcDNAをプローブとしたノーザンブロット解析を用い、健常犬においてANPおよびBNPは主に心房で合成されていることを明らかにした。

次に、実験的に作出した急性心筋梗塞および僧帽弁逆流(MR)モデル犬を用い、ANPとBNPの血漿濃度およびmRNA発現を検討した結果、心筋障害および容量過負荷によって、ANPの産生は心房で増加するのに対し、BNPの産生は心房のみならず心室においても増加することを確認した。

最後に、動脈管開存症(PDA)犬4頭および慢性MR犬19頭の臨床例における血漿濃度を測定した結果、PDA犬における治療効果の判定にANPが、慢性MR犬における心不全の重症度や代償状態の推定にANPおよびBNPが、臨床病理学的指標として各々有用である可能性を示した。

以上のように申請者は、イヌの心疾患におけるANPおよびBNPの病態生理学的意義

の解明に貢献し、獣医療におけるそれらのペプチドの臨床応用の実現に貢献するものと判断された。よって審査員一同は、浅野和之氏が博士(獣医学)の学位を授与される資格を有するものと認めた。