



Oral 844-4

## アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬は高コレステロール血症家兎モデルの大動脈弁粥状硬化性変化を抑制する

Angiotensin Receptor 1 Blocker Reduces Atherosclerotic Changes of Aortic Valve in Hypercholesterolemic Rabbit Model



有城 久美子  
大阪医科大学第一内科循環器科

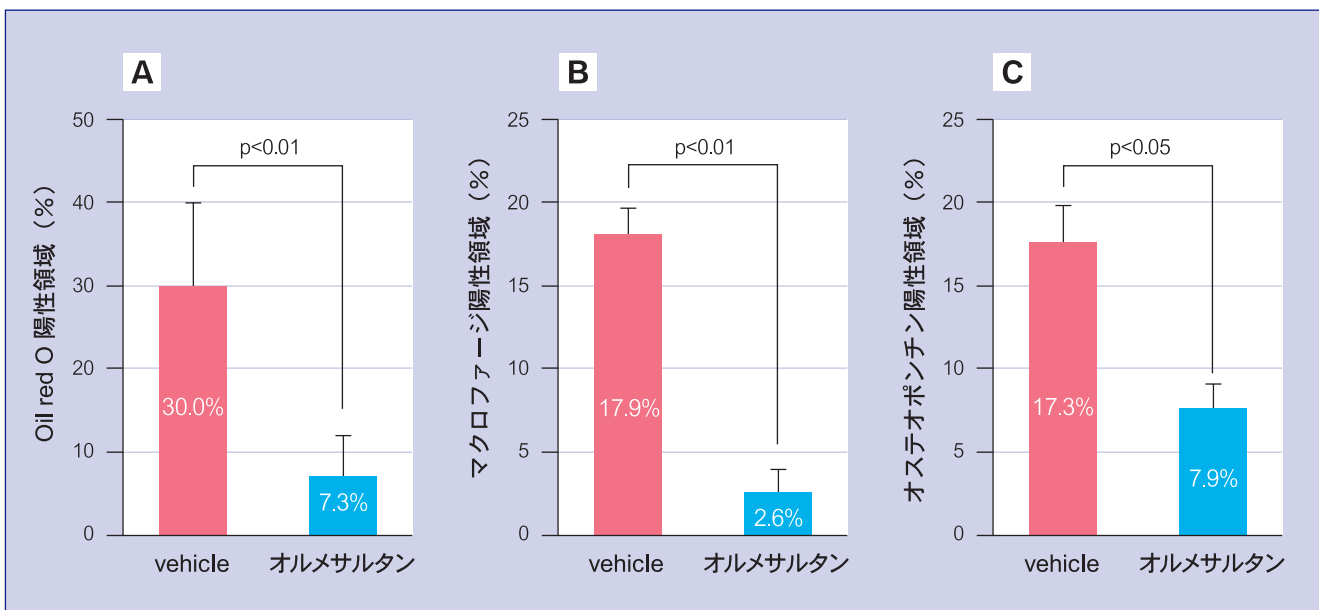
### 粥状動脈硬化・大動脈弁狭窄の病因におけるレニン・アンジオテンシン系の役割

先進国では抗生剤の普及とともにリウマチ性弁膜症が激減しており、近年では後天性の大動脈弁狭窄症の原因の多くが、粥状硬化と関連する弁の硬化と石灰化によるものになっている。このような原因による大動脈弁狭窄症は粥状動脈硬化と喫煙、性別(男性)、高血圧、高コレステロール血症などの危険因子を共有し、組織学的にも慢性炎症の存在や石灰化などの共通した特徴を示し、これら2つの病態が病因においても共通する部分があることが示唆される。

レニン・アンジオテンシン系の活性化は動脈硬化を

進行させる機序の1つに含まれるため、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)によるレニン・アンジオテンシン系の阻害は動脈硬化の発症と進行に対して予防効果を示す可能性がある。実際、apoE欠損マウスを用いた動物実験では、ARBが動脈硬化の進行を抑制したとする報告がある。したがって、大動脈弁狭窄症が粥状動脈硬化と一部病因を共有するのであれば、その進行もARBによりある程度予防可能かもしれない。さらに、硬化したヒト大動脈弁におけるアンジオテンシン変換酵素(ACE)やアンジオテンシンⅡの発現が免疫染色によって示されており、これらの所見もレニン・アンジオテンシン系の大動脈弁狭窄症の病因への関与とARBの進行予防効果の可能性を示唆する。

図1 オルメサルタンの粥状硬化病変の抑制



### オルメサルタンは高コレステロール負荷家兎大動脈弁のマクロファージ集積とオステオポンチンの発現を抑制

有城久美子氏は、ARB オルメサルタンの大動脈弁硬化抑制作用の有無を粥状硬化モデルである高コレステロール負荷家兎モデルで評価した。家兎を通常の飼料で飼育した対照 (C) 群 (n=10)、1% コレステロール食下に 8 週間飼育し、後半 4 週間に vehicle のみを経口投与した V 群 (n=10)、後半 4 週間にオルメサルタン 1mg/kg/日を経口投与した ARB 群 (n=10) の 3 群間で、大動脈弁病変を比較した。オルメサルタンは、血圧、血中の総コレステロールレベルには有意な差を生じさせなかった。V 群では、大動脈弁にマクロファージの集積 (マクロファージマーカー RAM11 による免疫染色で評価) を伴う脂肪沈着を認め、骨芽細胞マーカーで動脈硬化病変の石灰化に關与するオステオポンチンも高発現していた。線維芽細胞から骨芽細胞への変異は粥状硬化病変の石灰化同様、大動脈弁狭窄での石灰化においても重要な役割を担っている。これらの所見は、全て大動脈弁の大動脈側に優位に認められ、左室側にはほとんど認められなかった。また、このような病理組織所見は C 群ではみられず、ARB 群では V 群に比べ有意に病変形成が抑制されていた (%RAM 11 陽性面積; V 群: 17.9 ± 1.2; ARB 群: 2.6 ± 1.5; p<0.01 (図 1-B)、% オステオポンチン陽性領域; V

群: 17.3 ± 2.2; ARB 群: 7.9 ± 1.3; p<0.05 (図 1-C))。さらに、定量的 PCR 法によって、骨芽細胞系の細胞に特異的なマーカーである転写因子の Cbfa-1 遺伝子の mRNA 発現も V 群で亢進しており、ARB 群で発現亢進が抑制されていることが確認された (図 2)。

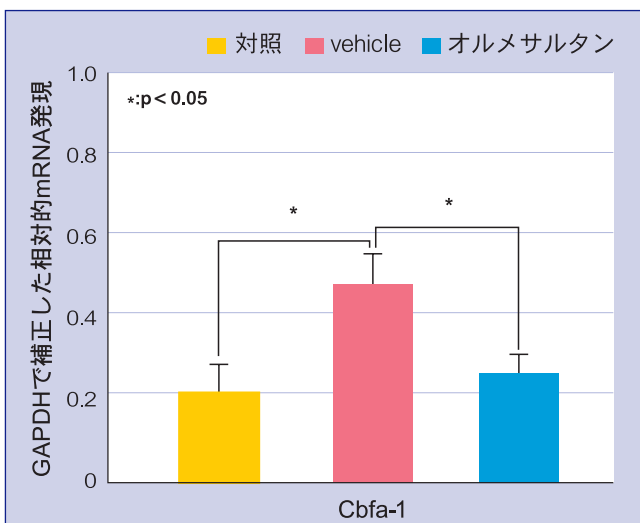
### オルメサルタンは高コレステロール負荷家兎大動脈弁の内皮細胞傷害を抑制

大動脈弁切片標本を用いて血管内皮細胞の細胞表面マーカーである CD31 に対する抗体による免疫染色を行うと、V 群では、動脈硬化性病変を形成しやすい大動脈弁の大動脈側で内皮傷害の所見がみられたが、ARB 群では、同所見が抑制されていた (弁表面の % CD31-陽性周囲長; C 群: 66 ± 6.2; V 群: 30 ± 3.7; ARB 群: 62 ± 4.8; p<0.01)。

### 動脈弁狭窄症の進行予防のための薬物治療

本研究では、ARB が動物モデルにおいて、大動脈弁の硬化所見の進行に対して抑制効果を示すことが示された。実際の臨床の場合では、中等症以下で内科的に経過観察を行う大動脈弁狭窄症の患者や、他の合併症などの問題で手術できず、やむを得ず経過観察を行うことになった大動脈弁狭窄症の患者における病変進行予防のための効果的な薬物治療法は確立されていない。本研究の結果は、内科的に管理される大動脈弁狭窄症の患者の薬物治療において ARB が有効である可能性を示したといえる。今後、臨床応用の可否が考慮されるためには、学会場での質疑にもあったように、血管のみでなく心筋にもさまざまな作用を有する ARB が、左室-大動脈間の圧較差を生じて血行動態に異常をきたしているような大動脈弁狭窄症に対して安全に使用できるのか、心筋症では有用と思われる心筋への線維化抑制作用も大動脈弁狭窄症の場合には逆に左室の拡張による心機能の悪化をもたらさないのか、などといった数多くの懸念を払拭する必要があり、さらなる基礎研究での検討が必要であると考えられる。

図 2 オルメサルタンによる Cbfa-1 発現の抑制リアルタイム PCR 法



## (1) Legal Notice

TTMed-Cardiovascular Diseases 日本語版における、第 55 回米国心臓学会議 (55<sup>th</sup> American College of Cardiology Annual Scientific Sessions 'ACC.06') 学会速報 (以下、速報) は、下記の条項のもと運営されています。

1. 第一製薬株式会社によって支援されている教育サービスである本速報へのアクセスおよびその使用は、無償であり、医師・医療関係者として正規登録されている方のみ利用に制限されています。本速報へアクセスしそれを使用する方は、本文書に含まれる条項に従う義務を負います。これらの条項は、明確にここで述べられ、また Prous Science のウェブサイト <http://www.prous.com> にて掲載、更新されるその他のガイドライン、規制、免責をも包括しています。
  2. 本速報の内容は、特定の医学・医療問題についてではありませんが、ここに記述される製品に対する医学的使用の推薦を暗示しているとはみなされません。さらに、記述の製品、商標名、また製造業者に対する、執筆者、編集者、出版社、および速報の支援者および関係者からの推薦や保証を含意しません。
  3. 本速報は、独立した独自のものであり、第 55 回米国心臓学会議 (ACC.06) において医療報道取材班によって取材された記事に基づいています。速報は米国心臓学会より承認、支援、提供を受けているものではありません。
  4. 執筆者、編集者、出版社、また速報の支援者および関係者は、完全かつ正確な情報の提供に最大限努めますが、いかなる誤りおよび脱落に対して一切責任を負いません。ここに掲載されるドキュメント及びグラフィックスには、技術的な不正確性または誤字・脱字の可能性、あるいは提示された内容が日時を経て現状に合わなくなる可能性があります。さらに、速報に提示されている内容、あるいは、速報内で取り上げた製品やプログラムの修正及び変更は、いつでも予告なしに行われることがあります。
  5. 本速報は、「原状のまま」で提供されるものであり、商品性、特定の目的に対する適合性、もしくは権利を侵害していないことの暗示的な保証をも含めて、またこれらに限らず、明示的あるいは暗示的のいずれによっても、いかなる種類の保証をするものではありません。執筆者、編集者、出版社、また本速報の支援者および関係者は、このサイトにおける情報、あるいはこのサイトによって紹介または Prous Science ウェブサイト (<http://www.prous.com>) にリンクされているその他のドキュメントにおける、誤りおよび脱落については、一切の責任を負うものではありません。執筆者、編集者、出版社、また本速報の支援者および関係者のいずれも、いかなる場合においても、速報または速報に提示されている情報の使用または誤用によって生じた金銭的損失、逸失利益、あるいは予想される経済的有利性の逸失を含めて、またこれに限らず、いかなる特定の、偶発的な、あるいは結果としておこる損害に対して、一切の責任を負いません。
  6. 速報は、国際法によって著作権が保護されています。copyright©2006, Prous Science. All rights reserved. 本速報に含まれる第三者に帰属する著作は、帰属者より転載許可を取得しています。
  7. 速報に使用されている名称およびロゴマークは、Prous Science、また各所有者の商標または登録商標です。
  8. これらの条項は、スペイン国法に従って、準拠し、解釈され、バルセロナ裁判所が独占的に審判する。
1. Access and use of the Express Reports, an educational service sponsored by Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd., is made available free of charge and only to registered medical professionals. By accessing or using the Express Reports, you agree to be bound by these terms and conditions. These terms and conditions expressly incorporate by reference and include any other guidelines, rules or disclaimers that may be posted and updated on the Prous Science Site (<http://www.prous.com>).
  2. While the content of the Express Reports is about specific medical and healthcare issues, it should not be deemed to imply any recommendation of therapeutic use of the products mentioned. Furthermore, the mention of specific products, proprietary names or manufacturers does not imply any endorsement or recommendation on the part of the authors, editors, publishers or supporters of the Express Reports.
  3. The Express Reports is an independent, private initiative based on the medical press coverage of ACC.06. The Express Reports are not provided, supported or otherwise endorsed by the American College of Cardiology.
  4. The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports have made a reasonable effort to supply complete and accurate information, but do not assume liability for errors or omissions. The documents and graphics published herein could include technical inaccuracies or typographical errors or may have become out of date. Moreover, improvements and/or changes in the Express Reports and/or the product(s) and/or the program(s) referred to in the Express Reports may be made at any time.
  5. The Express Reports are provided "as is" without warranty of any kind, either expressed or implied, including, but not limited to, the implied warranties of merchantability, fitness for a particular purpose or noninfringement. The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports assume no responsibility for errors or omissions in this Site or other documents which are referenced by or linked to the Prous Science Site (<http://www.prous.com>). The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports shall not be liable for any special, incidental or consequential damages, including, without limitation, lost revenues, lost profits or loss of prospective economic advantage, resulting from the use or misuse of the Express Reports or the information contained in them.
  6. The Express Reports are protected by copyright under international law. copyright©2006, Prous Science. All rights reserved. Any copyrighted third party works included in the Express Reports appear with permission of the corresponding owners.
  7. Service names and logos that appear in the Express Reports are trademarks or registered trademarks of Prous Science or of their respective owners.
  8. These Terms and Conditions shall be construed and interpreted in accordance with Spanish Law and governed by it, and the courts of Barcelona, Spain, shall have exclusive jurisdiction.