

28. PPAR γ のリガンドは心肥大を抑制する

浅川雅透, 高野博之, 永井敏雄
 長谷川洋, 斉藤俊弘, 増田善昭
 小室一成 (千大院)
 魚住博記 (東大院・循環器内科)
 窪田直人, 門脇 孝
 (同・糖尿病代謝内科)

インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン誘導体は、核内レセプターである peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) のリガンドであり、増殖因子による血管平滑筋細胞の増殖や遊走を抑制することが知られている。今回、我々は心肥大における PPAR γ の関与について、チアゾリジン誘導体である troglitazone と pioglitazone を用いて検討した。まず新生児ラットの培養心筋細胞を用いて、angiotensin II (Ang II) で刺激した際の肥大反応に対する troglitazone の効果について調べた。Ang II 刺激により、心筋細胞における skeletal α -actin 及び ANP の mRNA の発現は増加したが、troglitazone の前処置により抑制された。また、Ang II の刺激により亢進した skeletal α -actin 及び ANP の promoter の転写活性も troglitazone により抑制された。心筋細胞の表面積のサイズについても同様の結果であった。次に圧負荷肥大における PPAR γ の関与について調べるために、PPAR γ のノックアウトマウス (PPAR γ +/−) と野生型マウスを用いて腹部大動脈を縮窄し、3週間後に心エコーによる左室壁厚、心重量/体重比、組織所見、遺伝子発現について解析を行った。圧負荷により、野生型マウスでは左室壁厚、心重量/体重比、細胞横径、skeletal α -actin の mRNA の発現の増加が認められたが、ノックアウトマウスではこれらの変化がさらに著明であった。また pioglitazone を混餌投与した野生型マウスでは、圧負荷による心肥大は抑制されていた。これらの in vitro 及び in vivo の結果より、心肥大のシグナルにおし PPAR γ を介した経路が抑制的に関与している事が示唆された。

29. テロメラーゼは老化に伴う血管機能障害を改善する

宮内秀行, 南野 徹, 吉田俊彦
 小室一成 (千大院)

ヒトは老化に伴い血管のコンプライアンスの低下、炎症に対する反応性の亢進などを認めるようになる。これらの変化が、高血圧、心筋梗塞、脳卒中などの病態生理に関与する。老化に伴う血管のコンプライアンスの低下は、血管内皮細胞における NO の産生低下などによる内皮依存型血管弛緩作用の低下が関与し、炎

症に対する反応性の亢進は、cytokine や adhesion molecule の発現の亢進が関与しているといわれている。一方、ヒト培養血管細胞の分裂能は有限であり最終的に分裂を停止し細胞老化と呼ばれる状態となる。最近我々は、これらの生体内における老化に伴う血管の変化が in vitro の老化血管細胞においても認められるということを示唆した。(例えば、老化細胞における NO の産生低下、ICAM や cytokine の発現亢進)。またヒト動脈サンプルを用いた検討では、老化した血管細胞がヒト動脈硬化巣には存在するが健常部位には認められなかった。これらは、血管細胞の老化が固体の老化に伴う血管の変化をひき起こしているメカニズムなのではないかということを示唆する。さらに我々は、血管細胞老化のメカニズムにおいてテロメアの短縮が重要な役割をもつこと、それを付加する酵素であるテロメラーゼを血管細胞に導入することにより、血管細胞老化だけでなくそれに伴う機能不全を改善することなどを明らかにした。以上により、これらのデータは老化抑制遺伝子による老化血管の再生治療の可能性を示唆していると考えられた。

30. 筋芽細胞による心筋再生の可能性

飯嶋義浩, 永井敏雄, 小室一成
 (千大院)

近年、細胞移植による心筋再生治療の可能性が注目されている。移植する細胞として、ES 細胞、骨髄幹細胞、筋芽細胞等が検討されているが、この内、筋芽細胞は自己移植が容易である点で有利と思われる。移植により、筋芽細胞が心筋細胞の代わりとなりうるかを検討するため、我々は GFP 発現マウスから単離した筋芽細胞とラット心筋細胞との共培養及び、ラット筋芽細胞の心筋への自己移植を試みた。共培養により筋芽細胞の一部は ANP 及び心筋特異的トロポニン T を発現し、心筋細胞類似の膜電位を生じた。心筋内に移植された筋芽細胞は移植部に生着していることを確認された。これらの所見は、筋芽細胞の細胞移植への有用性を示唆すると思われた。

31. Overexpression of Heat Shock Factor 1 in the heart protects cardiomyocytes

Y Zou, W Zhu, A Nakai
 H Takano, H Akazawa, M Sakamoto
 H Toko, M Mizukami, T Minamino
 T Nagai, H Hasegawa, I Komuro
 (千大院)

Since apoptosis of cardiomyocytes has been reported to cause heart failure, it is important to find molecules protecting cardiomyocytes against