

五苓散は、MAPキナーゼとICAT- β カテニン軸を介して、駆出率が保たれた心不全モデルにおける心肥大と拡張機能障害を抑制する

諫山, 耀子

<https://hdl.handle.net/2324/7363676>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (4)



氏 名： 諫山 耀子

論文名： 五苓散は、MAPキナーゼとICAT- β カテニン軸の制御を介して、駆出率が保たれた心不全モデルにおける心肥大と拡張機能障害を抑制する

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

拡張期機能不全と心筋肥大を特徴とする心不全（Heart failure with preserved ejection fraction：HFpEF）は、世界中で増加している。五苓散は、水分調整特性を持つ伝統的な漢方薬であり、その成分は心筋肥大を抑制する。本研究では、五苓散がHFpEFの病態に与える影響を調査することを目的とした。高脂肪食（脂肪60%）およびN-nitro-L-arginine methylester（L-NAME，飲料水中に0.5 g/L）の投与は、C57BL/6マウスにおいて心臓および肺の重量を増加させたが、五苓散（5.9 mg/kcal）の投与は血圧の変化なくこれらを減少させた。五苓散は、高脂肪食/L-NAMEによる左室壁厚やE/AおよびE/E'の増加を抑制し、これらは拡張期機能不全の指標である。組織病理学的解析では、五苓散は高脂肪食/L-NAME処理マウスにおける心筋肥大を抑制することが示された。機序的には、五苓散は高脂肪食/L-NAME処理心臓において、細胞外シグナル調節キナーゼ（extracellular signal-regulated kinase：ERK）、c-Jun N末端キナーゼ（c-Jun N-terminal kinase：JNK）、およびp38を含むマイトジェン活性化プロテインキナーゼ（mitogen-activated protein kinase：MAPK）のリン酸化を抑制した。液体クロマトグラフィー/質量分析によれば、高脂肪食/L-NAMEは心臓内の73種類のタンパク質を減少させ、五苓散はそれを増加させた。これらのタンパク質の中で、免疫ブロット解析により、五苓散は高脂肪食/L-NAMEによる心筋肥大の負の調節因子である β -カテニンおよびT細胞因子の阻害因子（Inhibitor of β -catenin and T-cell factor：ICAT）の減少を防ぐことが明らかになった。それに伴い、ICATの標的である β -カテニンは反対の変化を示した。さらに、五苓散はイソプロテレノール処理心筋細胞において β -カテニンを減少させ、心筋細胞の表面積も減少した。ICATの過剰発現も、イソプロテレノール誘導による β -カテニンおよび心筋細胞表面積の増加を抑制した。結論として、五苓散はMAPKの抑制とICATの保護を通じて心筋肥大および拡張期機能不全を軽減する。五苓散はHFpEFの治療に有望な漢方薬である。