九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

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)

KYUSHU UNIVERSITY

（別紙様式２）

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
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　山浦　健 副　査　　九州大学　　教授　　塩瀬　明 副　査　　九州大学　　教授　　赤星　朋比古

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

主論文内容の要旨：

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 kinases ： 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。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士（医学）の学位に値すると認める。

なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。