

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
分担研究報告書

中性脂肪蓄積心筋血管症に関する調査研究
心血管病研究の為のモデル作成と治療について

研究分担者 中村浩士 山口大学医学部地域医療推進学講座 准教授

研究要旨

副腎皮質ステロイドはグルココルチコイド受容体を介して心筋保護的に作用することが報告されているが、心血管病に対するステロイド治療の是非に関して見解は定まっていない。そこで、マウスウイルス性心筋炎モデルを用いて dexamethasone の効果を詳細に検討した。マウスウイルス性心筋炎において dexamethasone 早期投与はウイルス性心筋炎の治療に有効であり、その一因として COX-2 が心筋保護的に作用している可能性が示唆された。

A．研究目的

グルココルチコイドの作用は細胞種によって大きく異なる。グルココルチコイドが心筋細胞では、フォスホリパーゼ A2、シクロオキシゲナーゼ 2(COX2)の発現を誘導して、プロスタグランジンの産生を促進し、心筋保護に働いていることが報告されている。しかし、心血管病に対するステロイド治療の是非に関して見解は定まっていない。

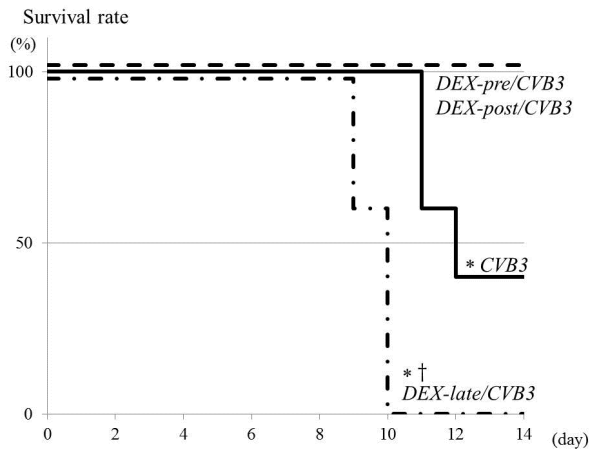
B．研究方法

マウスウイルス性心筋炎モデルを用いて dexamethasone の効果を詳細に検討した。3週令 A/Jマウスに coxsackievirus B3(CVB3) 2×10^4 PFU を腹腔内投与し心筋炎を作成した。CVB3 のみを投与した群（CVB3 群）、dexamethasone 0.15ml/日を5日間投与した後、6日目に CVB3 を投与した群（DEX-pre/CVB3 群）、CVB3 を投与した後、dexamethasone 0.15ml/日を5日間投与した群（DEX-post/CVB3 群）の3群を作成した。14日後にマウスの心筋を採取し、左室内径、壁

厚、ウイルス力価（TCID₅₀）を測定し、それぞれ3群間を比較した。また COX-2 阻害実験として、NS-398 のみを投与した群、NS-398 と CVB3 を投与した群（NS-398/CVB3）、CVB3 のみを投与した群、NS-398 と CVB3 を接種し dexamethasone 連日投与した群（NS-398/DEX-pre/CVB3 & NS-398/DEX-post/CVB3）の生存分析を行った。

C．研究結果

CVB3 群は、左室内径の拡張と壁厚の減少、ウイルス力価の上昇を認めしたが、DEX-pre/CVB3、DEX-post/CVB3 群においてはその変化は有意に抑制されていた（図1）。NS-398 を用いた阻害実験ではウイルス接種と共に NS-398 を使用した群の方が全例とも超早期に死亡したが dexamethasone の早期投与により生存率を有意に改善した。



D . 考察

マウスウイルス性心筋炎において dexamethasone 早期投与はウイルス性心筋炎の治療に有効であり、その一因として COX-2 が心筋保護的に作用している可能性が示唆された。

E . 結論

心血管病に対するステロイドの新しい機序として、COX-2 が心筋保護的に作用している可能性が示唆された。さらに、この心筋保護効果は感染直後の急性期に限定（時間依存性）されることが確認された。

F . 健康危険情報

副腎皮質ステロイドのひとつであるグルココルチコイドは、大量かつ長期使用に伴いステロイド性糖尿病やミオパチーの有害事象が報告されており、これは中性脂肪蓄積心筋血管症の治療と拮抗する。そのため、使用に際しては投与量、使用する病態や期間、ならびに投与方法等を慎重に検討する必要がある。現段階におけるヒトでの研究には倫理的に問題があるため、動物実験で代替する（山口大学動物使用計画審査：23-S02）。

G . 研究発表

1) 論文発表

Nakamura H, Kunitsugu I, Matsuzaki M,

Fukuda K, Sano M: Diverse stage-dependent effects of glucocorticoids in a murine model of viral myocarditis. *Journal of Cardiology* 61, 237-242, 2013.

Oda S, Fujii Y, Takemoto H, Nomura S, Nakayama H, Toyota Y, Nakamura H, Teragawa H: A Case of heart failure in which coronary spasm played an important role. *Internal Medicine* in press.

Kuno T, Nakamura H, Endo Y, Saito K, Yamazaki H, Motoda H, Numasawa Y, Shimizu K, Takahashi T. Clinical history and colligative myocytolysis are keys to diagnosis of Shoshin beriberi. *Internal Medicine* submitting.

佐野元昭, 勝俣良紀, 伊藤秀之, 中村浩士: 心臓・腎臓疾患病態形成とプロスタグランジン. *血栓と循環* 21, 172-177, 2013.

2) 学会発表

中村浩士、長谷川明洋、白井睦訓、矢野雅文：ウイルス性心筋炎における CD69 の役割についての検討. 第 35 回心筋生検研究会(東京 / 2013 年 11 月 1 日)

H . 知的財産権の出願・登録状況

広範囲心筋梗塞病態モデル動物及びその作成方法並びにそのモデル動物を用いて行う薬物のスクリーニング方法. 中村浩士、松崎益徳、吉田勉、山口 TLO (特開：2002-209473)

An extensive myocardial infarction model animal, method for preparation thereof, and application for drug screening and regenerative medicine. Hiroshi Nakamura, Masunori Matsuzaki, Tsutomu Yoshida. (米国特許：10-141608)

分離心筋梗塞モデルを応用した心筋再生方法. 中村浩士、松崎益徳、山口 TLO (特開 2005-229927)