

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

最新医学 (1996.04) 51卷臨時増刊号:841～850.

高血压性心肥大

羽根田俊、大崎純三、菊池健次郎

## ● 高血圧理解のための補助知識

## 高血圧性心肥大

\* 旭川医科大学 第一内科 \*\* 同 講師 \*\*\* 同 教授

羽根田 俊\*\* . 大崎 純三\* . 菊池 健次郎\*\*\*

## 要旨

高血圧性心肥大は後負荷増大に対する心臓の代償反応と考えられているが、一方では、この心肥大の存在は心・血管疾患の重大な危険因子となっている。しかし、心肥大の成立機序には未だ不明な点が少なくなく、治療による心肥大退縮の機序や心肥大退縮による心・血管疾患発症の減少ひいては長期予後や QOL の改善など、今後実証されなければならない臨床上極めて重要な課題が残されている。

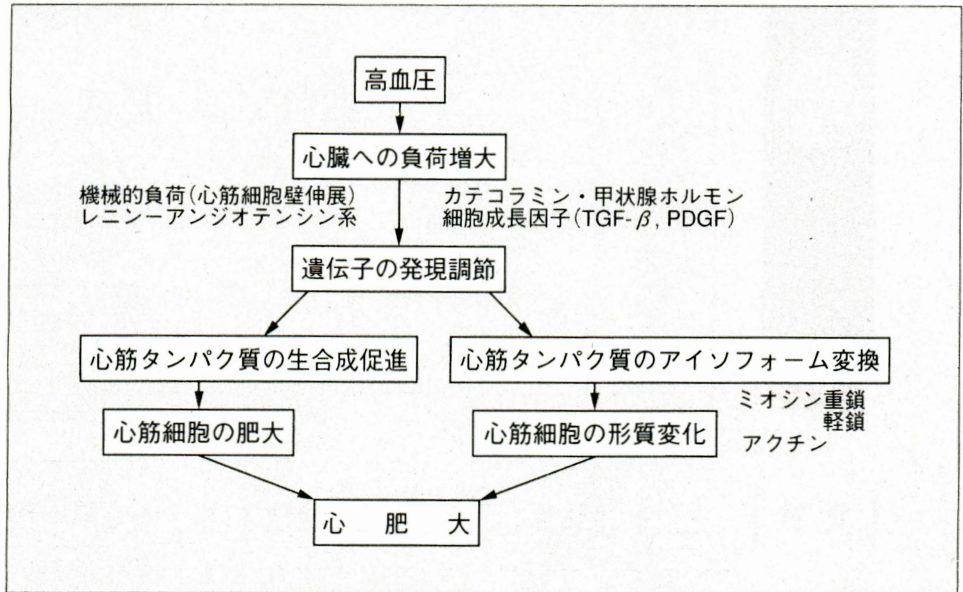
## はじめに

高血圧症における心肥大の発現は、後負荷増大に対する心臓の代償反応と考えられている。しかし、高血圧性心肥大の存在は虚血性心疾患 (ischemic heart disease: IHD) や心不全、脳血管障害などすべての心・血管疾患の重大な危険因子とされ、その成因解明、予防、退縮治療法の確立は臨床上極めて重要な課題となっている。

そこで、本稿では高血圧症における心肥大の形成機序、心肥大による心筋虚血障害と降圧治療による心肥大退縮に伴う保護効果について、教室の成績を中心に解説する。

キーワード: 高血圧, 心肥大, 伸展刺激, 心筋虚血障害, 降圧薬

図1 負荷増大に対する心筋適応の機序



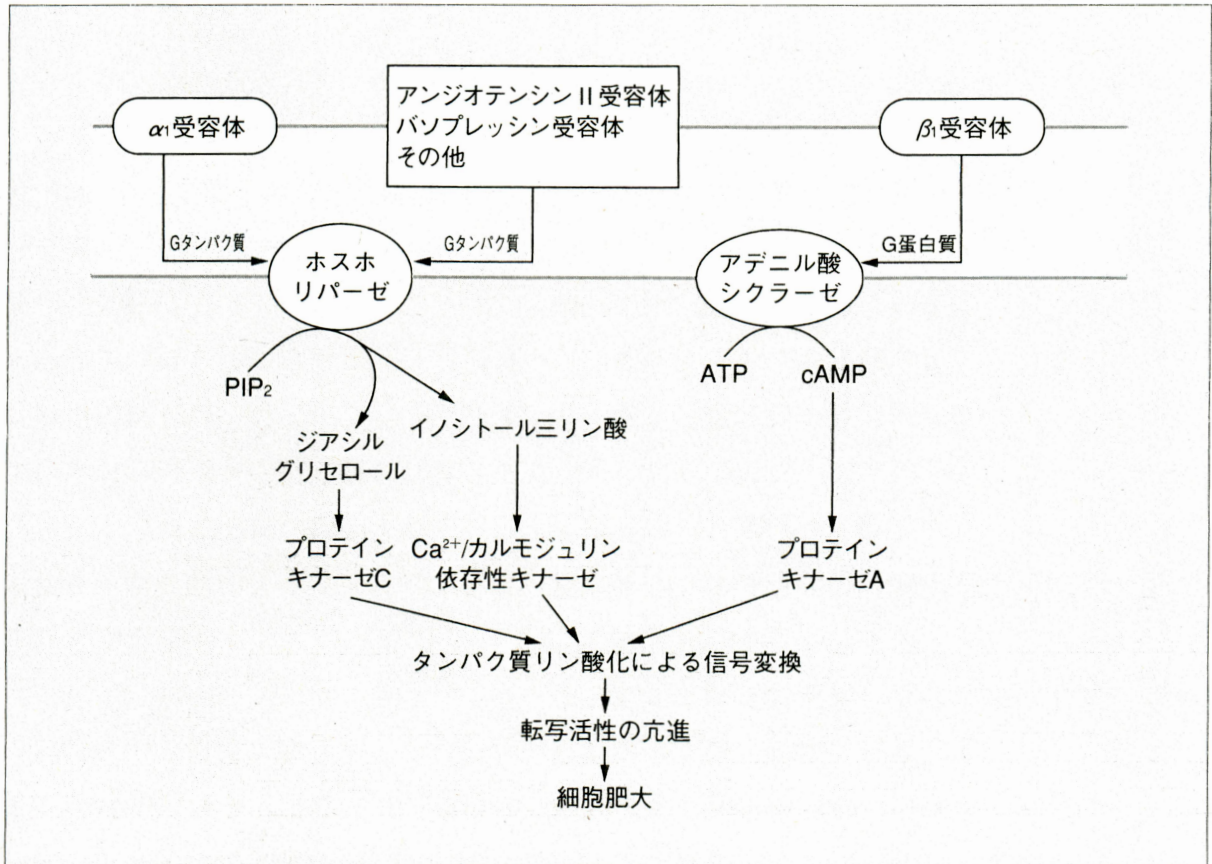
### 心肥大形成の機序

高血圧性心肥大の形成には、血圧上昇という機械的伸展刺激に加え、レニン-アンジオテンシン (R-A) 系、カテコラミン、甲状腺ホルモンさらに細胞成長因子などの神経・体液性因子の関与が指摘されている (図1)。すなわち、これら諸因子が心臓に作用し、心肥大に関与する遺伝子の発現を調節し、心筋細胞や線維芽細胞のタンパク質の生合成を促進させ、心筋細胞の肥大 (量的な変化) および心臓の間質における線維化を惹起させる。同時に、心臓は心筋タンパク質のアイソフォーム変換などにより、心筋細胞の形質を変化 (質的な変化) させ、収縮エネルギー効率の改善など生化学的にも代償、適応する。

#### 1. 液性因子による心肥大形成

Morgan ら<sup>1)2)</sup>および筆者ら<sup>3)</sup>は成熟ラットの摘出灌流心臓を用いた実験で、灌流液にβ受容体を刺激するグルカゴン、アデニル酸シクラーゼを活性化するフォルスコリンをそれぞれ添加すると、2分後に心筋 cAMP 含量は増加し、引き続いて心筋タンパク質合成速度が亢進することを明らかにした。これらの成績は、心肥大形成時の細胞内情報伝達系としてβ受容体を介する cAMP-プロテインキナーゼ A (PKA) 系が関与することを示唆している。

図2 液性因子による心肥大形成の機序



PIP<sub>2</sub> : phosphatidyl inositol bisphosphate

一方、培養ラット新生児心筋細胞を用いた実験で、Simpson<sup>4)</sup>はノルエピネフリンがα受容体を介して直接心肥大を形成することを報告している。また、我々も同様な実験系を用いて、プロテインキナーゼC (PKC) を活性化するホルボールエステルがrRNA合成速度の亢進を伴ってRNA含量およびタンパク質含量を増加させることを明らかにしている<sup>5)</sup>。さらに最近、教室では培養心筋細胞系を用いて、アンジオテンシンII (AII) はAII型受容体(AT1-R)を介して、PKC活性の上昇、核内がん遺伝子*c-fos*の一過性発現などに引き続くタンパク質含量の増加をもたらすことを報告した<sup>6)</sup>。

これらを総合すると、心肥大の形成にはβ受容体を介するcAMP-PKA系とα受容体、AII受容体などを介するイノシトールリン酸代謝、PKC系が強く関与していると考えられる(図2)。

## 2. 機械的伸展刺激(圧負荷)による心肥大形成

Morganら<sup>1)2)</sup>および筆者ら<sup>3)</sup>の研究では、成熟ラットの摘出灌流心

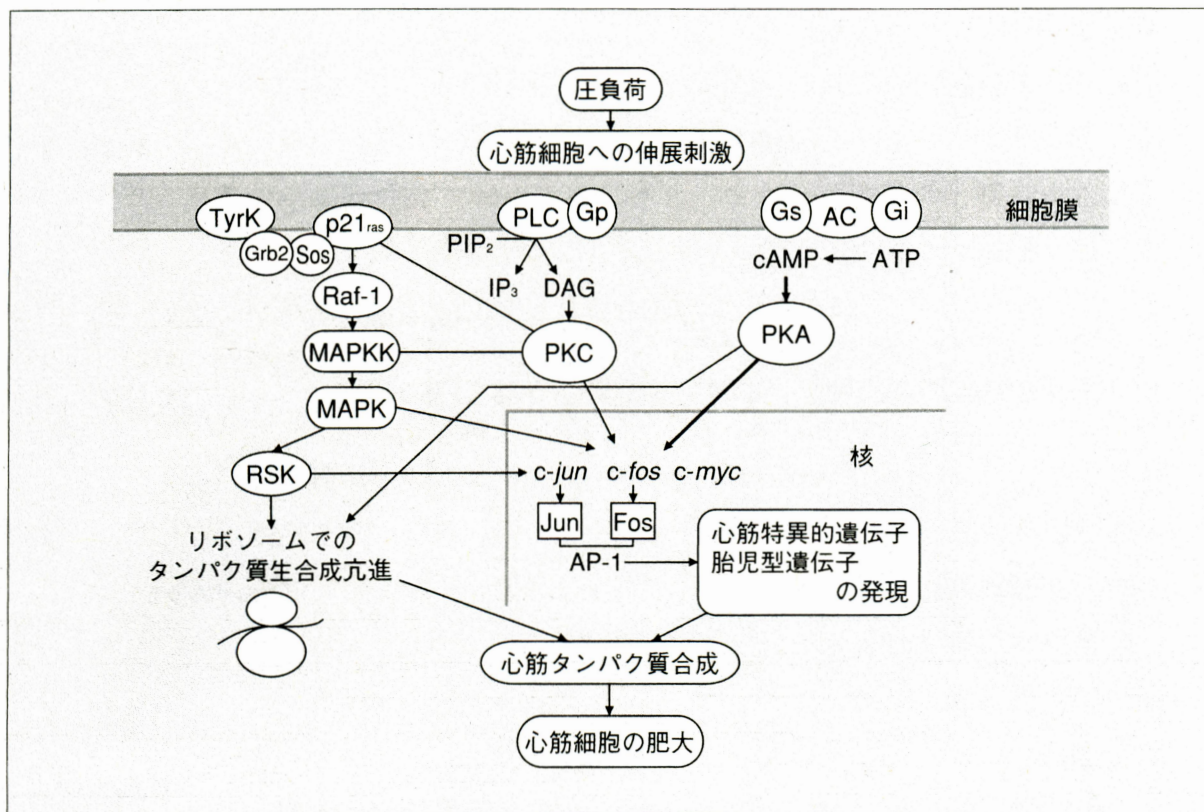
臓の灌流圧を上昇させ心臓に圧負荷を加えると、圧負荷後2分の極めて早期に心筋 cAMP 含量が増加し、引き続き PKA 活性が上昇し、その後リボソーム形成速度および心筋タンパク質合成速度が亢進することが明らかにされている。

次に、筆者らは同様のラット摘出灌流心臓を用いて心筋 cAMP 含量と *c-fos* mRNA 発現との関係を検討した。その結果、圧負荷2分後に心筋 cAMP 含量が増加し、次いで15分後には *c-fos* mRNA の発現が始まり、30~60分後にピークに達し、これらに引き続いて心筋タンパク質合成速度の亢進が生じた<sup>7)</sup>。そして、これらの時間的推移は前項で述べたグルカゴンやフォルスコリン投与時のそれに近似するものであった。これらの成績は、成熟ラット心臓では圧負荷による左心室壁への伸展刺激が心筋細胞内の cAMP-PKA 系の活性を増加させ、これが *c-fos* mRNA の発現を介して心筋タンパク質合成速度を亢進させる可能性を強く示唆している。

さらに最近、筆者らの教室では成熟ラット心臓における圧負荷時の *c-fos* mRNA 発現には PKC が一部関与すること、さらに圧負荷によりセリン/スレオニンキナーゼである MAP (mitogen activated protein) キナーゼが活性化されることを見だし、心肥大形成時における PKA, PKC, MAP キナーゼ系など細胞内情報伝達系のクロストークについて検討を加えている。これらの成績から推測される伸展刺激時の心肥大形成の機序を図3に示した。

一方、培養心筋細胞に伸展刺激を加えると心肥大が形成され、その機序に心筋細胞からの AI および AII やエンドセリンなどの傍および自己分泌機構が重要な役割を果たしていることが指摘されている<sup>8)9)</sup>。そこで、教室では、培養ラット新生児心筋細胞に伸展刺激を加え、その際の心肥大形成の機序を検討した。その結果、心筋細胞を伸展させると、一過性の *c-fos* mRNA 発現を伴う RNA 含量の増加と、それに引き続くタンパク質含量の増加を認めた。また、伸展刺激によるこれらの増加がアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤カプトプリルや AT1-R 拮抗剤ロサルタンで抑制されること、さらに伸展刺激により心筋細胞から培養液中に AI および AII が分泌されることを明らかにした<sup>10)</sup>。

図3 伸展刺激による心肥大形成の機序

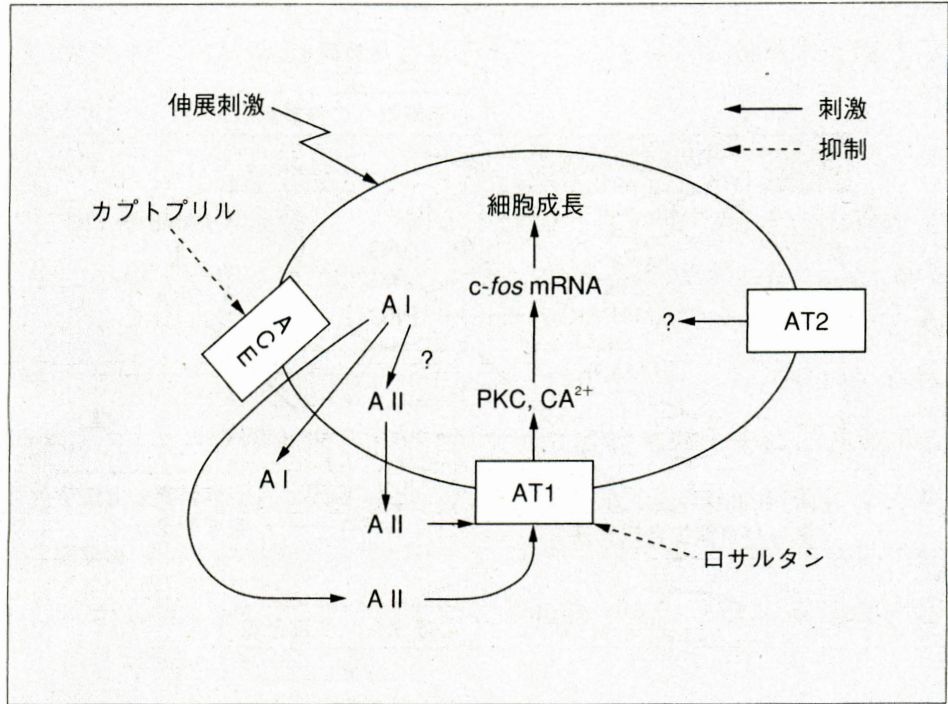


これらの結果は、培養心筋細胞における伸展刺激による心肥大形成には、① 伸展刺激による心筋細胞内で生成された AII が培養液中に分泌され、これが細胞膜の AT1-R に作用する経路と、② 培養液中に分泌された AI が細胞膜上にあると考えられる ACE により AII に変換され、これが AT1-R に作用する経路の両者の関与を示唆している (図4)。

### 3. Ca<sup>2+</sup> および Na<sup>+</sup> による心肥大形成

我々は、成熟ラット摘出灌流心臓で灌流液中の Ca<sup>2+</sup> 濃度を上昇させると、細胞内への Ca<sup>2+</sup> 流入は増加するが、心筋タンパク質合成速度が不変であったことより、細胞外 Ca<sup>2+</sup> が心肥大形成に直接関与する可能性の少ないことを報告している<sup>11)</sup>。一方、Sadoshima らは培養ラット新生児心筋細胞において AII などの細胞成長因子による MAP キナーゼの活性化には Ca<sup>2+</sup> が重要な役割を果たしていると報告している<sup>12)</sup>。このように、Ca<sup>2+</sup> の心肥大形成における役割についても、実験方法や実験に用いられる動物が異なることもあり、未だ必ずしも

図4 伸展刺激時心肥大形成における心筋レニン-アンジオテンシン系の賦活化とその機序(文献<sup>10)</sup>より引用)



一致した結論が得られていない。

Kent ら<sup>13)</sup>はネコ摘出乳頭筋を用いた検討で、伸展刺激により Na<sup>+</sup> の細胞内流入、Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 交換機構の亢進が生じ、細胞肥大をきたすことを報告した。しかし、成熟ラット摘出灌流心臓を用いた教室の実験では、Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 交換機構を阻害するアミロライドは心筋タンパク質合成速度の基礎値を低下させたが、圧負荷によるその亢進を阻止し得なかった<sup>3)</sup>。これらの結果は、ラット心筋細胞内への Na<sup>+</sup> の流入や細胞内 pH の上昇が心肥大を促進させる因子になり得るが、伸展刺激時の心肥大形成に關与する可能性の小さいことを推察させる。

### 心・血管系危険因子としての心肥大

高血圧症における代償機転である左室や血管平滑筋の肥大や同時に生じる心筋や血管壁の線維化などの左室、血管壁のリモデリングの形成は、冠動脈予備能の低下、左室拡張能の低下、左室拡張終期圧の上昇、心筋エネルギー消費量の増大など心筋の相対的な虚血をもたらし、IHD や心不全、重篤な不整脈発生、さらには脳血管障害発症の重大な危険因子となることが指摘されている。

この点について教室では、高血圧性心・血管肥大を有する動物モデルである自然発症高血圧ラット (spontaneously hypertensive rat: SHR) を用い、その摘出心臓を working heart 法で灌流し虚血再灌流実験を行い、正常血圧 Wister-Kyoto rats: WKY と比較検討した。その結果、SHR では WKY に比し、虚血再灌流時の心機能や心筋エネルギー代謝の回復がいずれも有意に悪く、肥大心では虚血による心機能障害をより強く受けることをすでに報告した<sup>14)</sup>。

### 降圧薬による心肥大の退縮と虚血心筋障害の軽減

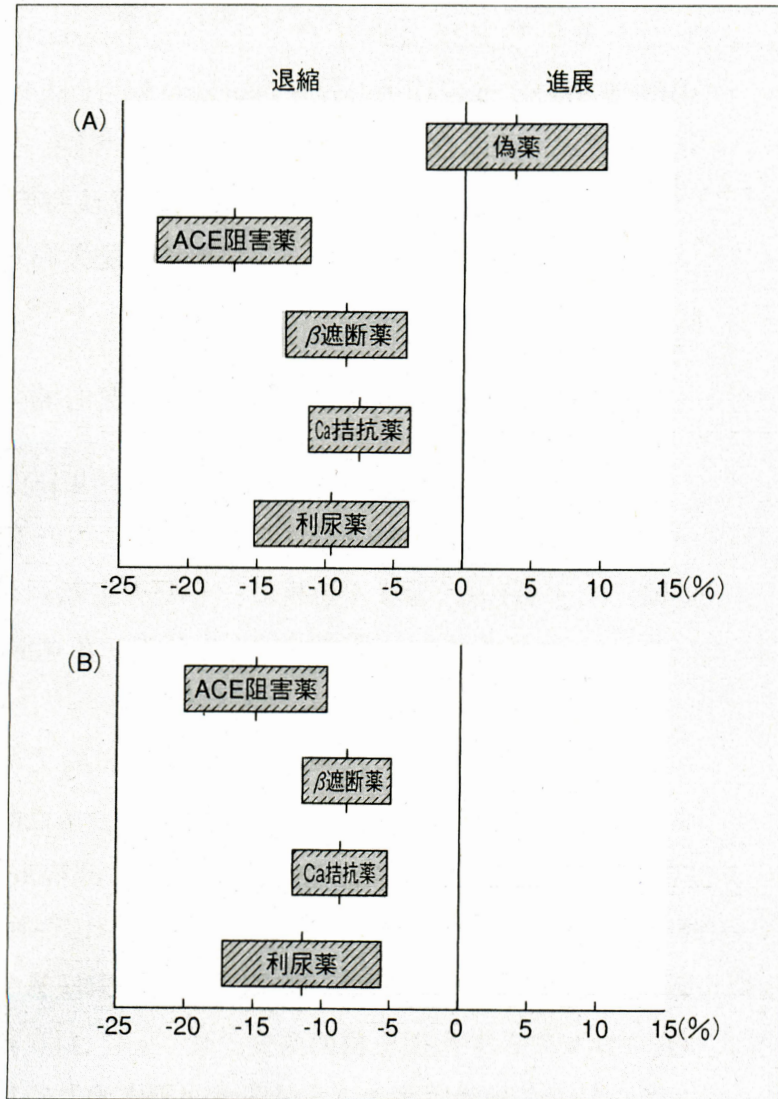
各種降圧薬による高血圧性心肥大の退縮効果については多くの研究がなされている。Cruickshank ら<sup>15)</sup>は、心エコーを用いた左室肥大の退縮に関する104の論文を解析し、心肥大退縮効果の強さは ACE 阻害薬、 $\alpha_1$  遮断薬、 $\alpha$ -メチルドパ、利尿薬、 $\beta$  遮断薬、ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬の順であったとした。また、Dahlöf ら<sup>16)</sup>は、心エコーを用いた左室肥大の退縮に関する109の論文を meta-analysis し、心肥大退縮効果は ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬、 $\beta$  遮断薬、利尿薬、 $\alpha$  遮断薬、 $\alpha$ -メチルドパのすべての降圧薬で認められたが、ACE 阻害薬でその効果が最大であったとした (図 5)。しかし、利尿薬には心室壁厚の退縮は認められず、心室内腔の減少に基づく心重量の減少であった。

さらに、各種降圧薬による降圧と心肥大の退縮が高血圧性肥大心における虚血暴露時の心筋障害の軽減に有効であるか否かは極めて重要な問題である。教室では19週齢の SHR に Ca 拮抗薬ジルチアゼム、 $\beta_1$  遮断薬アテノロール、 $\alpha_1$  遮断薬ブナゾシン、ACE 阻害薬カプトプリルおよび狭義の血管拡張薬ヒドララジンを7週間単独投与し、血圧および心肥大に及ぼす効果、さらに摘出心臓を用いた虚血再灌流実験で虚血心筋障害に及ぼす効果を検討した<sup>17-19)</sup>。

その結果、降圧効果はアテノロール、ブナゾシン、カプトプリルおよびヒドララジンの4者で、心肥大退縮効果はジルチアゼム、アテノロール、ブナゾシンおよびカプトプリルの4者で認められた。また、摘出心臓を用いた虚血再灌流実験では、ジルチアゼム、アテノロール、ブナゾシンおよびカプトプリルの4者は SHR で低下していた再灌流



図5 各種降圧薬の高血圧性心肥大に及ぼす効果 (文献<sup>16)</sup>より引用)



(A) 偽薬, ACE 阻害薬, β 遮断薬, Ca 拮抗薬および利尿薬による左室重量の粗パーセント変化  
 (B) ACE 阻害薬, β 遮断薬, Ca 拮抗薬および利尿薬による左室重量の修正パーセント変化

時の心機能と心筋エネルギー代謝を有意に改善させたが, ヒドララジンは改善させなかった. また, 臨床的に高血圧性心肥大の退縮が冠予備能の低下を改善するとの報告もなされている.

以上の成績は, 高血圧性肥大心における虚血心筋障害の防止, 軽減には降圧のみならず心肥大退縮が極めて重要であることを強く示唆している.

## おわりに

高血圧性心肥大について、成立機序、病態生理、治療について筆者らの教室の成績を中心に概説した。しかし、心肥大の成立機序には未だ不明な点が少なくなく、治療による心肥大退縮の機序や心肥大退縮による心・血管疾患発症の減少については長期予後や QOL の改善など、今後実証されなければならない重要な課題が残されている。

## 文 献

- 1) Xenophantos X, Watson P A, Chua B H L, Haneda T, Morgan H E: Increased cyclic AMP content accelerates protein synthesis in rat heart. *Circ Res* **65**: 647, 1989.
- 2) Watson P A, Haneda T, Morgan H E: Effect of higher aortic pressure on ribosome formation and cAMP content in rat heart. *Am J Physiol* **256**: C1257, 1989.
- 3) Fukuzawa J, Osaki J, Haneda T: Differential effects of amiloride on the basal rate and the pressure overload-induced increase in protein synthesis in perfused rat heart. *Clin Exp Hypertens* **16**: 835, 1994.
- 4) Simpson P: Norepinephrine-stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an  $\alpha_1$ -adrenergic response. *J Clin Invest* **72**: 732, 1983.
- 5) Haneda T, McDermott P J: Stimulation of ribosomal RNA synthesis during hypertrophic growth of cultured heart cells by phorbol ester. *Mol Cell Biochem* **104**: 169, 1991.
- 6) Miyata S, Haneda T: Hypertrophic growth of cultured neonatal rat heart cells mediated by type 1 angiotensin II receptor. *Am J Physiol* **266**: H2443, 1994.
- 7) 大崎純三, 羽根田俊, 酒井博司, 福沢 純, 中村泰浩, 岡本清貴, 宮田節也, 武田寛樹, 菊池健次郎: 急性大動脈圧負荷における c-fos mRNA の発現と cyclic AMP の関与. *心筋の構造と代謝—1992—* **15**: 333, 1993.
- 8) Sadoshima J, Xu Y, Slayter H S, Izumo S: Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes *in vitro*. *Cell* **75**: 977, 1993.
- 9) Ito H, Hirata Y, Adachi S, Tanaka M, Tsujino M, Koike A, Nogami A, Maruno F, Hiroe M: Endothelin-1 is an autocrine/paracrine factor in the mechanism of angiotensin II-induced hypertrophy in cultured rat cardiomyocytes. *J Clin Invest* **92**: 398, 1993.
- 10) 宮田節也, 羽根田俊, 大崎純三, 柏木雄介, 大井伸治, 中村泰浩, 菊池健次

- 郎：伸展刺激時心肥大形成における心筋内レニン・アンジオテンシン系の関与—培養心筋細胞での検討—。血圧 2: 119, 1995.
- 11) Haneda T, Watson P A, Morgan H E: Elevated aortic pressure, calcium uptake, and protein synthesis in rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 21 (Suppl. I): 131, 1989.
  - 12) Sadoshima J, Qiu Z, Morgan P M, Izumo S: Angiotensin II and other hypertrophic stimuli mediated by G protein-coupled receptors activate tyrosine kinase, mitogen-activated protein kinase, and 90-kD S6 kinase in cardiac myocytes. *Circ Res* 76: 1, 1995.
  - 13) Kent R L, Hooper J K, Cooper G IV: Load responsiveness of protein synthesis in adult mammalian myocardium; Role of cardiac deformation linked to sodium influx. *Circ Res* 64: 74, 1989.
  - 14) Haneda T, Ichihara K, Abiko Y, Onodera S: Functional and metabolic responses to ischemia in the perfused heart isolated from normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J* 50: 607, 1986.
  - 15) Cruickshank J M, Lewis J, Moore V, Dodd C: Reversibility of left ventricular hypertrophy by differing types of antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 6: 85, 1992.
  - 16) Dahlöf B, Pernett K, Hansson L: Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 5: 95, 1992.
  - 17) Obata H, Tanaka H, Haneda T: Response of isolated perfused heart to ischemia after long-term treatment of spontaneously hypertensive rats with diltiazem. *Jpn Circ J* 54: 89, 1990.
  - 18) Tanaka H, Obata H, Haneda T: Effects of regression of left ventricular hypertrophy following atenolol and bunazosin therapy on ischemic cardiac function and myocardial metabolism in spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J* 55: 1233, 1991.
  - 19) Okamoto K, Abe M, Haneda T: Effect of regression of cardiac hypertrophy on ischemic myocardial damage in spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J* 57: 147, 1993.

---

### Hypertensive Cardiac Hypertrophy

Takashi Haneda, Junzo Osaki, Kenjiro Kikuchi

First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College