

発表番号 65 (0343)

食塩感受性高血圧から心不全への移行、および移行後の心不全の表現系を規定する因子の遺伝子発現レベルにおける検索

助成研究者:山本一博(大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科)

共同研究者:増山 理(兵庫医科大学循環器内科)

真野敏昭(大阪大学医学部附属病院循環器内科)

心不全には、左室収縮機能低下と左室拡大を伴う収縮不全と、左室拡大や左室収縮機能低下を伴わず左室拡張機能障害を主たる病態とする拡張不全という異なる表現系がある。我々はダール食塩感受性ラットを用いて、同じ遺伝的背景にありながら後天的要因により、これら異なる表現系に至る心不全モデルの作成に成功した。本研究では、食塩感受性高血圧症において、移行する心不全の表現系を規定する因子の同定と、食塩感受性高血圧から心不全への移行予防法、心不全の各表現系に対する特異的治療法の確立を目標とする。

ダール食塩感受性ラットに7週齢より高食塩食を投与する拡張不全モデル、8週齢より高食塩食を投与する収縮不全モデルに加え、正常食で飼育したダール食塩感受性ラットを正常群として用いた。両心不全モデルにおいて細胞外マトリックスの分解をつかさどる matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) および MMP-9 の遺伝子発現が亢進していた。これらの発現亢進は収縮不全モデルにおいて、より顕著であった。しかし、zymography において活性を検討したところ、MMP-2 の活性は両心不全モデルに差はなく、MMP-9 の活性が収縮不全モデル>拡張不全モデルとなった。

収縮不全モデルでは、左室拡大を生じる前から MMP-2 および MMP-9 の遺伝子発現は亢進していた。降圧効果を示さない低用量のアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬投与は、MMP-2 および MMP-9 の遺伝子発現を抑制し、左室拡大および心不全発症も阻止した。

以上より、食塩感受性高血圧から左室拡大を伴う収縮不全に移行する機序は、MMP-2 に加え、MMP-9 の遺伝子発現ならびに活性亢進が重要な役割を担っていると考えられる。また、ACE 阻害薬による左室拡大阻止は、MMPs の遺伝子発現阻止によりもたらされる可能性が示された。現在、ヒト心不全における ACE 阻害薬の効果も十分とは言いがたく、MMPs 特に MMP-9 をターゲットとした治療は、収縮不全に対する新たな治療戦略となる可能性があると考えられる。一方、食塩感受性高血圧から左室拡大を伴わない拡張不全に移行する機序は、MMP-9 の活性亢進前に、コラーゲン産生亢進が進み、左室スティフネス亢進が起こることにあると考えられ、コラーゲン産生阻止が拡張不全における重要な治療ターゲットと考えられる。

17

助成番号 0343

食塩感受性高血圧から心不全への移行、および移行後の心不全の表現系を規定する因子の遺伝子発現レベルにおける検索

山本一博 (大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科)

増山 理 (兵庫医科大学医学部循環器内科)

真野敏昭 (大阪大学医学部附属病院循環器内科)

1. 研究目的

大規模臨床試験による知見の蓄積により、心疾患に対する治療アプローチのガイドラインも作成され、急性心筋梗塞などによる死亡率は低下傾向に向かっている。その一方で心不全による入院、死亡はいまだ先進国において増加の一途をたどっている。心不全には、左室収縮機能が低下し左室拡大を伴う収縮不全と、左室拡大や左室収縮機能低下を伴わず左室拡張機能障害を主たる病態として発症する拡張不全という異なる表現系がある。これらは病態も治療アプローチも異なると考えられている。収縮不全については、多くの大規模臨床試験が行われ、予後改善作用のある薬剤がいくつか示されているが、基礎心疾患に応じた治療戦略の確立までには至っていない。拡張不全は心不全患者の40%を占め、高齢者において発症率が高いことから、先進国においては今後さらなる患者数の増加が想定されている。しかしこれまでに得られているエビデンスに乏しく、有効な治療法が確立していない。疫学調査から、高血圧性心疾患は収縮不全のみならず拡張不全においても主たる基礎心疾患であり、特に拡張不全では食塩感受性の高い症例が多いとする報告もなされている。

我々はダール食塩感受性ラットを用いて、同じ遺伝的背景にありながら後天的要因により、収縮不全と拡張不全という異なる表現系に至る心不全モデルの作成に成功した^[1]。収縮不全モデルでは左室拡大と左室駆出率低下を認めるが、拡張不全モデルではこれらを呈さない。本研究では、食塩感受性高血圧症において、移行する心不全の表現系を規定する因子の同定と、食塩感受性高血圧から心不全への移行予防法、心不全の各表現系に対する特異的治療法の確立を目標とする。収縮不全と拡張不全の最も大きな違いは左室拡大の有無にあると考えられる。左室拡大には細胞外マトリックスのリモデリングが関与しており、これが収縮不全の予後悪化と深く関連するとされていることから、細胞外マトリックスの産生、分解系に関与する因子に特に着目して検討を行った。アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬によるレニン-アンジオテンシン系の阻害は、収縮不全において左室拡大の進展を抑制することが臨床的に明らかとされているが、そのメカニズムは明らかではない。

そこで、拡張不全と収縮不全の比較検討から、収縮不全における左室拡大に深く関与する因子が明らかとなれば、収縮不全モデルにおける ACE 阻害薬の投与がそれらに及ぼす影響を検討し、これらがより特異的な治療ターゲットとなりうるか否かも検討する。

2, 研究方法

2, 1 収縮不全と拡張不全のモデル間での比較実験

2, 1, 1 収縮不全と拡張不全モデルの作成

ダール食塩感受性ラットに 7 週齢より高食塩食を投与する拡張不全モデル (n=6) と 8 週齢より高食塩食を投与する収縮不全モデル (n=6) を対象とした^[1]。拡張不全モデルでは、左室拡大や左室駆出率は保持されたままで拡張機能障害と肺うっ血を生じるうっ血性不全を 19 週齢頃にきたし、収縮不全モデルでは、左室拡大と左室駆出率低下、肺うっ血を生じるうっ血性心不全を 26 週齢頃にきたすことが、以前の我々の研究で明らかとなっている^[1]。したがって、各々、これらの心不全発症期にデータを採取した。正常食で飼育したダール食塩感受性ラットを正常群とし、19 週齢を拡張不全群に対する対照とし、26 週齢を収縮不全群に対する対照とした (各々 n=6)。

2, 1, 2 心エコーと組織採取

心エコー後に左室を取り出し、mRNA 測定、組織ハイドロキシプロリン測定、gelatin zymography を行った。mRNA の測定は、real-time quantitative PCR 法を用いて定量的に行った。

2, 2 収縮不全モデルにおけるレニン-アンジオテンシン系阻害による左室拡大阻止効果のメカニズムの検討

2, 2, 1 収縮不全と拡張不全モデルの作成

ダール食塩感受性ラットに 8 週齢より高食塩食を投与する収縮不全モデルを対象とし、以下の 4 群に無作為に分けた。

1) 23 週齢でデータ採取 (n=4)

2) 26 週齢でデータ採取 (n=8)

3) 同モデルに 9 週齢より ACE 阻害薬エナラプリル 5mg/kg/day を投与し、23 週齢でデータ採取 (n=4)

4) 同モデルに 9 週齢より ACE 阻害薬エナラプリル 5mg/kg/day を投与し、26 週齢でデータ採取 (n=8)

正常食で飼育したダール食塩感受性ラットを正常群とし、23 週齢 (n=6)、26 週齢 (n=6) にデータ採取を行った。我々の行った予備実験で、収縮不全モデルでは、23 週齢では左

室拡大は無いことから、左室拡大に先行して起こっている変化を検討するために2-3週でのデータ採取を行った。ACE阻害薬のエナラプリルの投与量については、エナラプリルにより降圧が得られた場合、得られた結果がACE阻害によるものか、降圧による二次的なものかの判断ができなくなるため、以前の我々の実験結果を参考にして降圧効果の無い投与量を選んだ^[2]。

2, 2, 2 心エコーと組織採取

心エコー後に左室を取り出し、mRNA測定、gelatin zymography、免疫組織染色を行った。mRNAの測定は、real-time quantitative PCR法を用いて定量的に行った。

2, 3 統計解析

数値は平均±SEMで表す。統計解析はone-factor ANOVAとLSDを用いて行った。

3, 研究結果

3, 1 収縮不全と拡張不全モデルの相違

Table 1に、拡張不全モデル(DHF model)、収縮不全モデル(SHF model)、各々の対照となる正常群(Control)のデータを示す。両モデルとも肺重量が増加しており、これは、うっ血性心不全により肺うっ血をきたしていることを示す^[1]。また、両群とも左室重量係数の増加、左室ハイドロキシプロリンの増加を認めており、左室肥大、左室線維化がいずれの群においても亢進していることがわかる。拡張不全モデルでは、左室拡張末期径の拡大無く、左室内径短縮率、左室mid-wall短縮率とも正常群に比し有意差を認めなかった。一方、収縮不全モデルでは正常群に比し、左室拡張末期径が有意に拡大し、左室内径短縮率、左室mid-wall短縮率ともに有意に低下していた。これらの結果は、本研究で用いた心不全モデルが、臨床的な収縮不全および拡張不全の病態の持つ特徴を有していることを示している。なお、収縮不全モデル、拡張不全モデルともに血圧は正常群に比し明らかに高値であった。

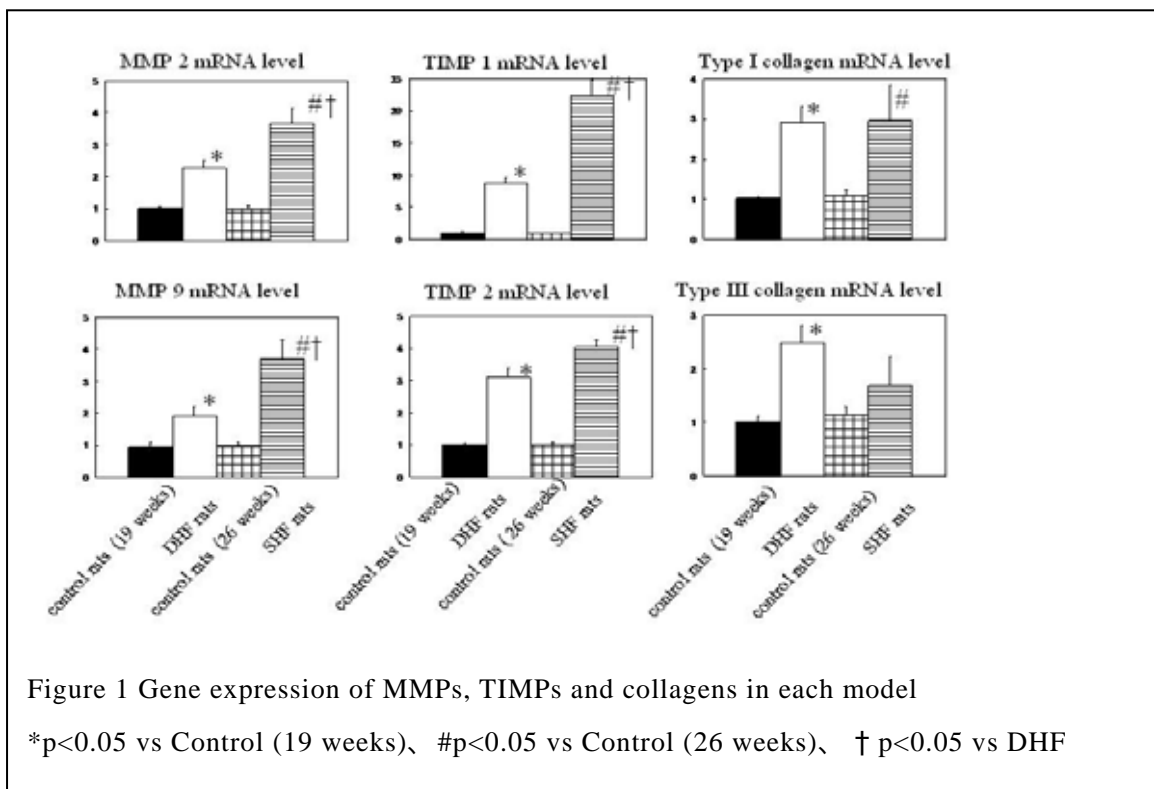
Table 1. Hemodynamic and structural characteristics of each group.

	Control		SHF model	
	at 19 weeks		at 26 weeks	
n	6	6	6	6
LVDd (mm)	8.9±0.2	9.2±0.4	8.9±0.3	10.6±0.7 ^{#†}
PWd(mm)	1.3±0.1	2.1±0.2*	1.4±0.1	1.9±0.1 [#]
Endocardial FS (%)	33±2	34±2	33±1	27±1 ^{#†}
Mid-wall FS (%)	18±2	18±1	19±1	13±1 ^{#†}
LV mass index (mg/g)	2.0±0.1	4.2±0.3*	1.9±0.1	4.1±0.4 [#]
LV pro-OH (μ mol/g)	2.7±0.4	3.7±0.1*	3.1±0.1	4.8±0.4 ^{#†}
lung weight /body weight (mg/g)	3.3±0.1	8.2±1.9*	3.3±0.1	11.0±2.7 [#]

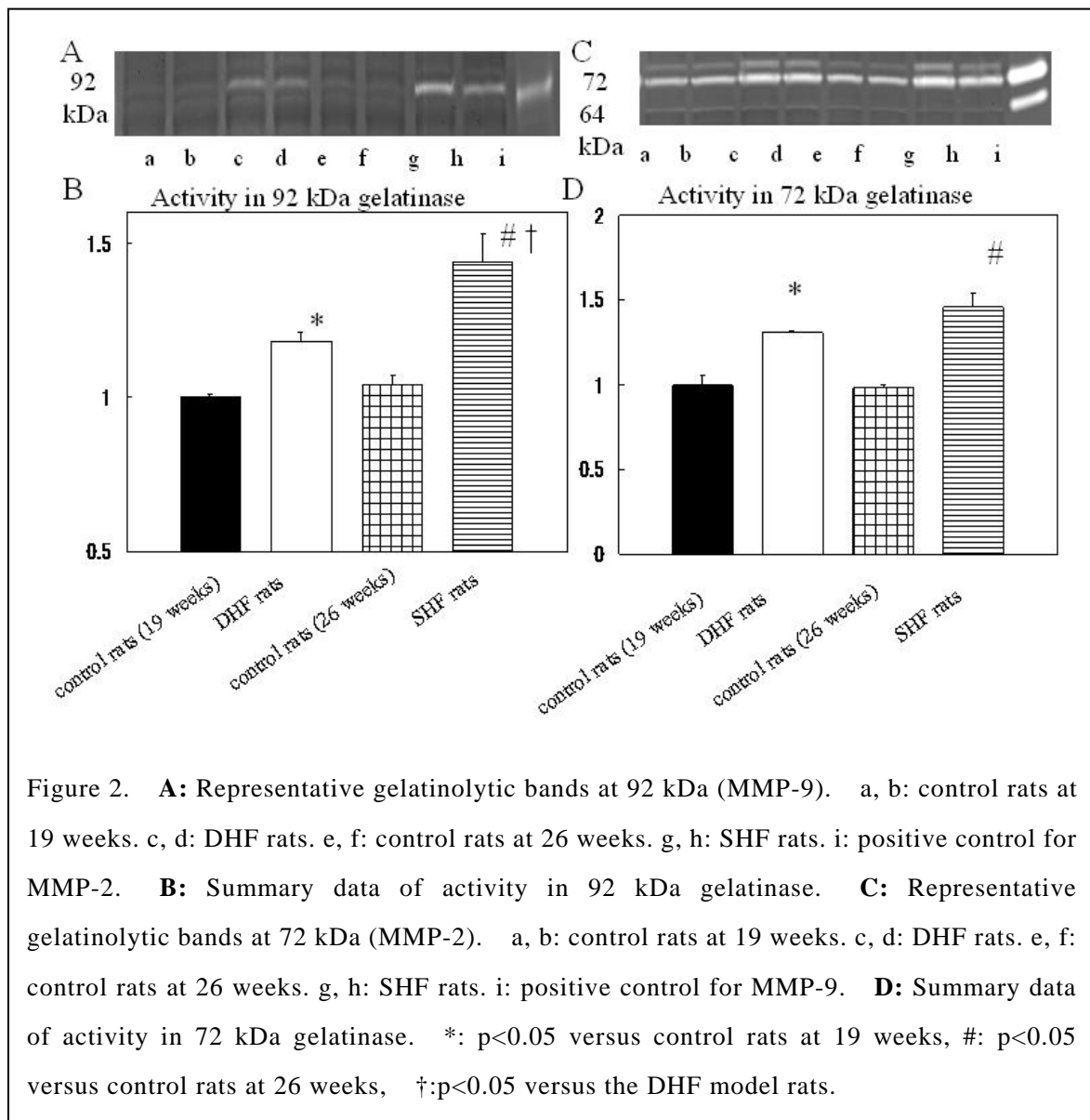
Data are shown as mean±SEM. *: p<0.05 versus control rats at 19 weeks, #: p<0.05 versus control rats at 26 weeks, †:p<0.05 versus DHF rats.

Abbreviations: LVDd= left ventricular end-diastolic dimension, PWd= posterior wall thickness, FS= fractional shortening, pro-OH = hydroxyproline content.

両群において細胞外マトリックスの産生、分解をつかさどる因子の遺伝子発現を検討した。



I型およびIII型コラーゲンの遺伝子発現は、拡張不全モデルで亢進していたが、収縮不全モデルではI型コラーゲンの遺伝子発現のみ有意に亢進していた (Figure 1)。コラーゲンなど細胞外マトリックスの分解をつかさどる matrix metalloproteinases (MMPs) の発現は、MMP-2 および MMP-9 いずれにおいても拡張不全モデルで遺伝子発現は亢進しており、収縮不全モデルではその亢進がさらに顕著であった。MMPs の活性は、MMPs とその内因性の阻害因子である tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP) により制御されている。そこで TIMPs の遺伝子発現も検討したところ、TIMP-1 および TIMP-2 とともに拡張不全モデルで遺伝子発現は亢進しており、収縮不全モデルではその亢進がさらに顕著であった。MMPs と TIMPs の関係は 1:1 での対応ではなく、複雑であるため、MMPs の活性は遺伝子発現量のみでは判断できない。そこで、in vitro gelatin zymography を行い、活性の評価を行った。Figure 2 に示すごとく、MMP-9 の活性は遺伝子発現で認められた差異と



同様に、収縮不全モデル>拡張不全モデル>正常群となった。一方、MMP-2 については遺伝子発現において収縮不全モデルと拡張不全モデルの間に有意差を認めしたが、in vitro gelatin zymography で評価した活性では、両モデルの間に有意差を認めなかった。

3, 2 収縮不全モデルにおける ACE 阻害薬の左室拡大阻止メカニズム

収縮不全モデルでは、予備実験の結果同様に、23週齢では左室拡大や左室内径短縮率の低下は認めなかったが、26週齢では3, 1の場合と同様に左室拡大と左室内径短縮率の低下を認めた。ACE 阻害薬投与により血圧の低下は見られなかったが、26週齢においても左室拡大や左室内径短縮率の低下は認めなかった。ACE 阻害薬投与群では、I型およびIII型コラーゲンの遺伝子発現が抑制され、心筋線維化も軽減されていた。

3, 1の実験において、収縮不全モデルと拡張不全モデルの間に差異を認めた MMP-2 および MMP-9 の遺伝子発現は、左室拡大が始まる前の23週齢においてすでに発現が亢進しており、26週齢には、さらに mRNA 量は増加していた (Figure 3)。TIMP-1 および TIMP-2 の遺伝子発現も、23週齢においてすでに亢進し、26週齢にかけてさらに亢進していた。ACE 阻害薬の投与により、MMP-2、MMP-9、TIMP-1、TIMP-2 のいずれの mRNA レベルも23週齢の時点から発現が抑制されていた。つまり、ACE 阻害薬によるこれらの遺伝子発現抑制は、心不全や左室拡大の抑制、あるいは降圧による二次的なものではなく、ACE 阻害薬の直接的な作用であることを示している。

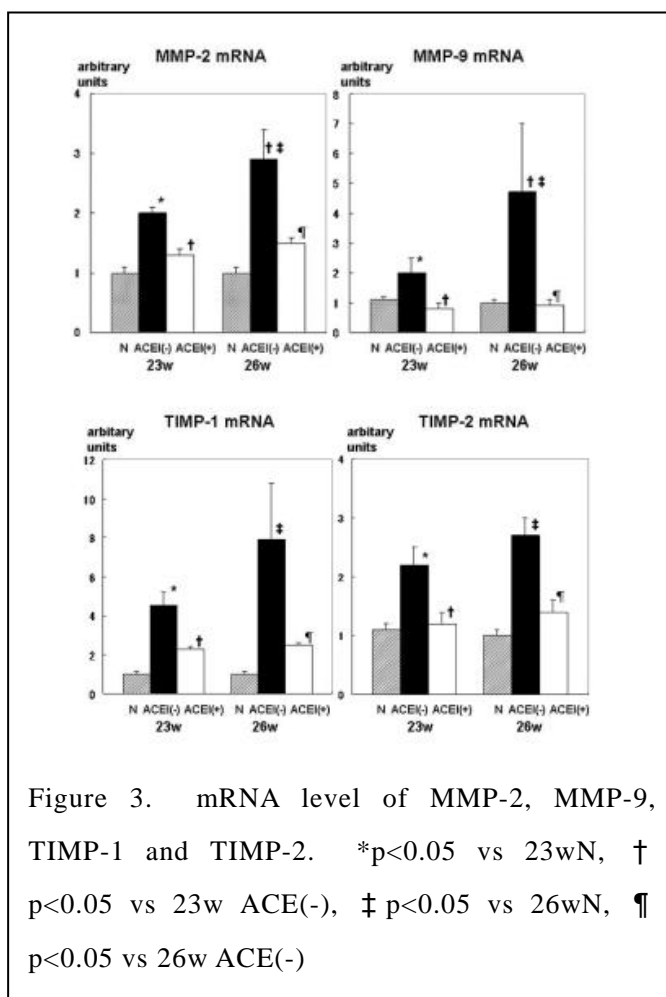
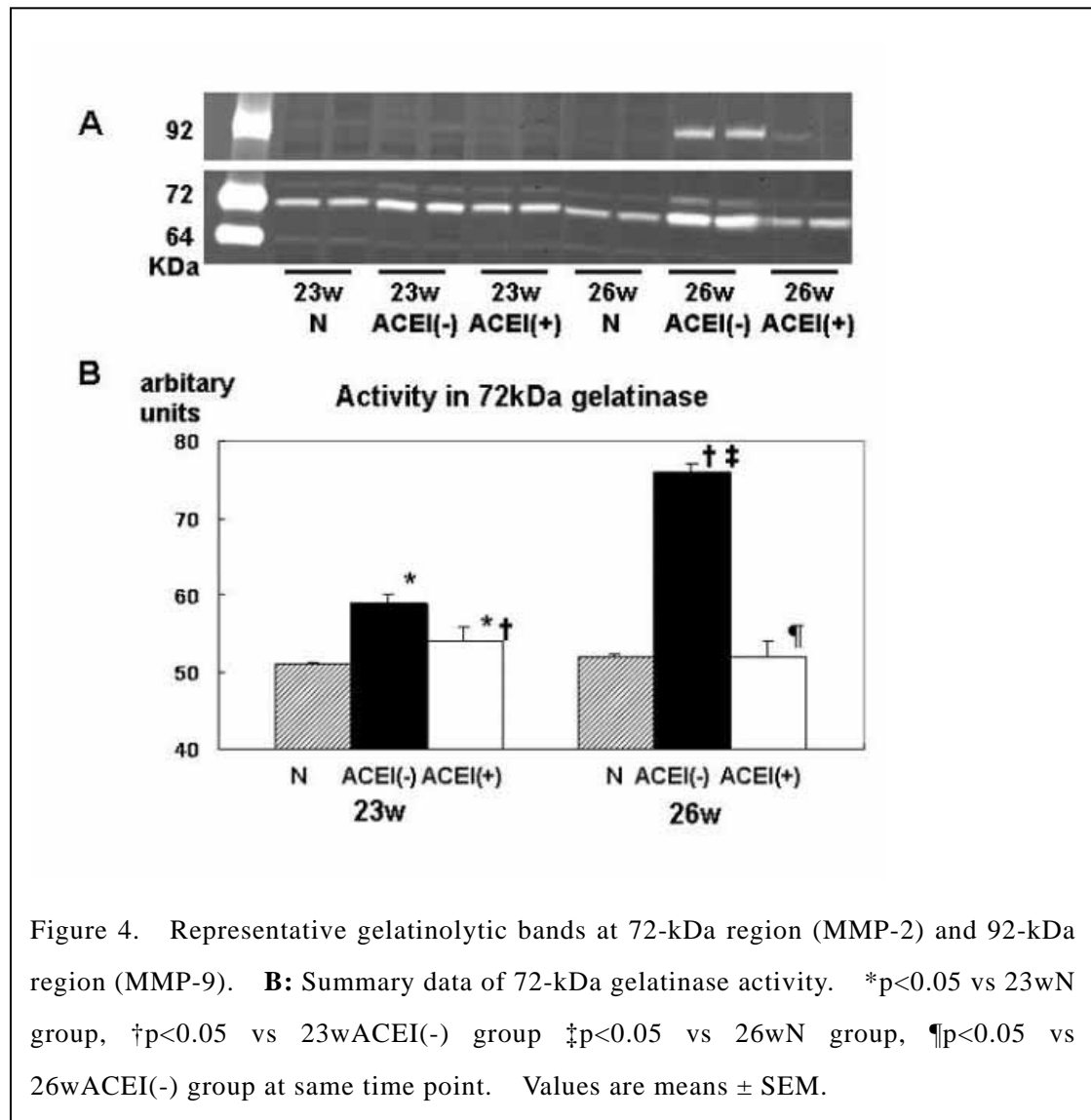


Figure 3. mRNA level of MMP-2, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2. *p<0.05 vs 23wN, † p<0.05 vs 23w ACE(-), ‡ p<0.05 vs 26wN, ¶ p<0.05 vs 26w ACE(-)

続いて、MMPs の組織中における活性を検討するために、in vitro gelatin zymography を施行した。すると、Figure 4 に示すように、収縮不全モデルでは 72 kDa gelatinase 活性は、左室拡大に先行して亢進していたが、ACE 阻害薬投与により、その活性は抑制されていた。



つづいて、収縮不全モデル26週齢の組織を用いて、MMP-2およびMMP-9の産生細胞を検討した。これまでに種々の病態、臓器において行われた検討では、マクロファージが病巣におけるMMPs産生に強く関与することが示されていることから、連続切片を用いて、マクロファージ、MMP-2、MMP-9の免疫組織染色を行った。マクロファージの存在している部位では、MMP-2およびMMP-9の染色が認められたが、MMP-2やMMP-9の分布はさらに広範囲にわたっており、この結果は、MMPsの産生にマクロファージが関与しているものの、他の細胞からも産生分泌されていることを示唆するものと考えられる。

4. 考察

コラーゲンをはじめとする細胞外マトリックスの蓄積亢進は、左室スティフネス亢進などを招き、左室拡張機能障害、左室充満圧上昇、肺うっ血出現、心不全発症に至る^[3]。本研究では拡張不全モデル、収縮不全モデルいずれにおいても、細胞外マトリックスの分解をつかさどるMMPsの産生、および活性の亢進を認めた。これは、コラーゲンの蓄積亢進

に対する自己防御機能と解釈できるが、MMPsによる細胞外マトリックス分解は細胞外マトリックスの蓄積亢進を防ぐのみではない。細胞外マトリックスが分解されると、組織構築の維持が困難となると考えられる。したがって、収縮不全となる動物モデルやヒト拡張型心筋症の心筋組織におけるMMPsの発現や活性の亢進は、細胞外マトリックスの質的变化を生じ、左室拡大につながる現象と考えられている^[4-8]。しかしながら、これまでの報告は、すべて左室拡大が起こった後での検討であり、このようなMMPsの発現、活性亢進が左室拡大の原因か、左室拡大や心不全を発症したために起こった二次的な現象かは明らかではない。

このたびの我々の検討では、左室拡大を生じない拡張不全モデル、あるいは収縮不全モデルの左室拡大前の病期、いずれにおいてもMMPsの発現は亢進しており、少なくともMMPsの発現亢進は、左室拡大や心不全発症による二次的な現象ではないことが明らかとなった。その上、ACE阻害薬投与により、左室拡大前の病期からMMPsの発現が抑制され、結果的に左室拡大も阻止されていることから、MMPsの発現亢進が収縮不全における左室拡大の原因であり、ACE阻害薬による左室拡大阻止効果は、ACE阻害薬による心不全阻止効果や降圧効果に伴う二次的効果ではなく、MMPsの発現抑制を介した直接的な効果であると考えられる。

ここで、「拡張不全モデルでもMMPsの発現や活性が亢進しているのに、なぜ左室拡大に至らなかったか」という疑問が残る。MMPsは20種類以上あり、このたびはin vitro gelatin zymographyにおいて活性が確認されたMMP-2とMMP-9について検討したところ、拡張不全と収縮不全ではこれらの活性に差が見られた。拡張不全モデル、あるいは左室拡大前の収縮不全モデル(23週齢)では、MMP-2(72 kDa gelatinase)の遺伝子発現と活性はともに亢進していた。これに対し、MMP-9(92 kDa gelatinase)の遺伝子発現は亢進していたものの、活性は亢進していない、あるいは亢進は軽度であった。左室拡大を生じた収縮不全モデルではMMP-9の遺伝子発現がさらに亢進し、その活性も亢進していた。この結果はMMP-2に加えMMP-9の活性亢進が起こることで、左室拡大を生じている可能性を示す。Ducharmeらは、MMP-9のノックアウトマウスでは、MMP-2の発現が代償的に亢進しているにもかかわらず、心筋梗塞後の左室拡大が軽減することを報告している^[9]。また、Longoらは、MMP-2あるいはMMP-9いずれのノックアウトマウスにおいても動脈瘤形成が阻止されるが、これらが揃って作用すると動脈瘤、つまり動脈の拡大を生じることを報告している^[10]。これらの過去の報告とこのたびの我々の報告を合わせて考えると、左室拡大にはMMP-2の遺伝子発現亢進、活性化に引き続く、MMP-9の遺伝子発現亢進、活性亢進が大きく寄与していると考えられる。そして、拡張不全モデルでは、MMP-9の活性亢進速度の速度をコラーゲン産生亢進の速度が上回ったために、左室ステイフネスが上昇し、左室拡大をきたすことなく心不全を発症するものと考えられる。拡張不全モデルあるいは左室拡大前の収縮不全モデルでは、MMP-9の遺伝子発現が亢進して

いるにもかかわらず、その活性の亢進が認められない、あるいは軽度にとどまった理由の1つとして、MMPs の遺伝子発現亢進とともに認められた MMPs の内因性抑制因子のTIMPs の産生亢進があげられる。ただし、TIMP と MMP の関係は 1:1 対応ではなく、複雑でまだ不明の点が多いので^[11]、MMPs と TIMPs の遺伝子発現および産生と、MMPs の酵素活性の関係については、今後のさらなる検討が必要である。

コラーゲンをはじめとする細胞外マトリックスは、産生と分解のバランスにより規定されている。今回の研究結果では、いずれの心不全モデルにおいても、MMPs の遺伝子発現、酵素活性は亢進していた。しかし、コラーゲンの産生も亢進していた。したがって、MMPs 活性の亢進をコラーゲン産生の亢進が凌駕したために蓄積亢進となったと考えられる。

このたび用いた拡張不全モデルと収縮不全モデルは、ともにダール食塩感受性ラットを用いており、遺伝的背景は同じである。したがって、両者に認められた相違は、後天的な要因によりもたらされたものであると考えられる。

以上より、食塩感受性高血圧から左室拡大を伴う収縮不全に移行する機序は、MMP-2 に加え、MMP-9 の遺伝子発現ならびに活性亢進が重要な役割を担っていると考えられる。また、ACE 阻害薬による左室拡大阻止は、MMPs の遺伝子発現阻止によりもたらされる可能性が示された。現在、ヒト心不全における ACE 阻害薬の効果は十分とは言いがたく、MMPs、特に MMP-9 をターゲットとした治療は、収縮不全に対する新たな治療戦略となる可能性があると考えられる。一方、食塩感受性高血圧から左室拡大を伴わない拡張不全に移行する機序は、MMP-9 の活性亢進前にコラーゲン産生亢進が進み、左室ステイフネス亢進が起こることにあると考えられ、コラーゲン産生阻止が拡張不全における重要な治療ターゲットと考えられる。

5 , 今後の課題

ダール食塩感受性ラットにおいて、拡張不全と収縮不全という異なる表現系に至る原因として考えられる後天的な要因として、血圧上昇速度の違いがあげられる^[1]。しかし、このたびの検討でも、血圧上昇速度の違いが、どのようなメカニズムでコラーゲン、MMPs、TIMPs の遺伝子発現の相違に結びついているかは不明である。したがって、この点を明らかとすることが、食塩感受性高血圧において、異なる表現系の心不全となるメカニズムの解明に重要であり、今後の検討課題と考える。

6 , 文献

1. Doi R, Masuyama T, Yamamoto K, et al. Development of different phenotypes of hypertensive heart failure: systolic versus diastolic failure in Dahl salt-sensitive rats. *J. Hypertens.* 2000; 18:111-120.

2. Sakata Y, Masuyama T, Yamamoto K, et al. Renin angiotensin system-dependent hypertrophy as a contributor to heart failure in hypertensive rats: different characteristics from renin angiotensin system-independent hypertrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37:293-299.
3. Yamamoto K, Masuyama T, Sakata Y, et al. Myocardial stiffness is determined by ventricular fibrosis, but not by compensatory or excessive hypertrophy in hypertensive heart. *Cardiovasc. Res.* 2002; 55:76-82.
4. Thomas CV, Coker ML, Zellner JL, et al. Increased matrix metalloproteinase activity and selective upregulation in LV myocardium from patients with end-stage dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 97:1708-1715.
5. Spinale FG, Coker ML, Heung LJ, et al. A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure. *Circulation* 2000; 102:1944-1949.
6. Iwanaga Y, Aoyama T, Kihara Y, et al. Excessive activation of matrix metalloproteinases coincides with left ventricular remodeling during transition from hypertrophy to heart failure in hypertensive rats. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39:1384-1391.
7. Reinhardt D, Sigusch HH, Henbe J, et al. Cardiac remodeling in end stage heart failure: upregulation of matrix metalloproteinase (MMP) irrespective of the underlying disease, and evidence for a direct inhibitory effect of ACE inhibitors on MMP. *Heart* 2002; 88:525-530.
8. Mujumdar VS, Smiley LM, Tyagi SC. Activation of matrix metalloproteinase dilates and decreases cardiac tensile strength. *Int. J. Cardiol.* 2001; 79:277-286.
9. Ducharme A, Frantz S, Aikawa M, et al. Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. *J. Clin. Invest.* 2000; 106:55-62.
10. Longo GM, Xiong W, Greiner TC, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms. *J. Clin. Invest.* 2002; 110:625-632.
11. Mann DL, Spinale FG. Activation of matrix metalloproteinases in the failing human heart. *Breaking the tie that binds. Circulation* 1998; 98:1699-1702.

Determinants of the transition to heart failure or of phenotypes of heart failure in salt-sensitive hypertension

Kazuhiro Yamamoto¹, Tohru Masuyama², Toshiaki Mano³

¹Department of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, ²Cardiovascular Division, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, ³Cardiovascular Division, Osaka University Hospital

Summary

Systolic heart failure (SHF) is associated with systolic dysfunction and left ventricular (LV) dilatation, and diastolic heart failure (DHF) is not. We developed models of SHF and DHF in Dahl salt-sensitive rats. This study aimed to investigate determinants of the transition to heart failure or of phenotypes of heart failure in salt-sensitive hypertension, and to get insights into new therapeutic strategy for each type of heart failure.

We used Dahl salt-sensitive rats fed high salt diet since 7 weeks as DHF model and since 8 weeks as SHF model. Those fed a normal chow served as control. In the both models, gene expression of collagens was enhanced. That of MMP-2 and MMP-9 was enhanced in the DHF rats, and the enhancement was greater in the SHF rats. The gelatin zymography demonstrated that there was no difference in the MMP-2 activity between the DHF and SHF rats, and that the MMP-9 activity was higher in the SHF rats than in the DHF rats. In the SHF rats, increases in mRNA levels of MMP-2 and MMP-9 preceded LV dilatation. The administration of angiotensin-converting-enzyme inhibitor (ACEI) at a subdepressor dose inhibited their gene expression and prevented LV dilatation and the transition to overt heart failure.

The current study suggests that MMP-9 and MMP-2 work in concert to induce SHF with LV dilatation in salt-sensitive hypertension. The ACEI-induced attenuation of LV dilatation was likely provided through the suppression of MMPs' expression. Prognosis of patients with heart failure is still poor even under the treatment with ACEI. This study suggests that MMPs, particularly MMP-9, are a therapeutic target in SHF to further improve the prognosis. The promotion of collagen production may precede the enhancement of MMP-9 gene expression, leading to rapid accumulation of extracellular matrix and the transition to overt DHF. The inhibition of collagen production may be a therapeutic target of DHF.