

心不全におけるエンドセリンの病態生理学的役割と その拮抗薬の治療薬としての可能性

宮内 卓*

序 章

エンドセリン (endothelin; ET) は、血管収縮活性を指標として、ブタ大動脈内皮細胞培養上清から1988年に単離精製されたペプチドである¹⁾。ETは21残基のアミノ酸より構成され、その前駆体であるビッグエンドセリンからET変換酵素 (ECE-1, ECE-2が同定されている²⁻⁴⁾)によって切り出される。ETファミリーには、ET-1・ET-2・ET-3と呼ばれるアイソフォームが存在し⁵⁾、また異なったリガンド親和性を有する7回膜貫通型の2種類のG蛋白共役受容体 (ETA受容体⁶⁾、ETB受容体⁷⁾)が存在する⁸⁻¹⁰⁾。ET-1は、血管内皮細胞や心筋細胞のみならず全身の諸臓器の種々の細胞においても産生され¹¹⁾、オートクライン・パラクラインとして働き、血管収縮作用¹⁾や血管平滑筋増殖作用¹²⁾・心筋肥大作用^{13,14)}・陽性変時変力作用^{15,16)}・心筋傷害作用^{17,18)}といった心血管系への作用のほか、腎泌尿器系・呼吸器系・消化器系・内分泌系・神経系などに対して多彩な生物活性を有する⁸⁻¹⁰⁾。

1992年、選択的ETA受容体拮抗薬であるBQ-123が開発され¹⁹⁾、引き続いて選択的ETB受容体拮抗薬や非選択的ETA/B受容体拮抗薬が開発された。一方、ET変換酵素阻害薬の開発も行われている。これらET受容体拮抗薬あるいはET変換酵素阻害薬を用いることによって、エンドセリンのもつ生理学的ならびに病態生理学的意義に関して、多くの基礎的な知見が得られてきた。

本稿では心不全におけるエンドセリンの病態生

理的役割について述べ、ET拮抗薬が新しい心不全治療薬として使用される可能性について論じた。

心不全とエンドセリン

著者らは1989年に、急性心筋梗塞による心不全患者において、ET-1とその前駆体であるbig ET-1の血中濃度が著明に増加していることを見いだした²⁰⁾。その後、高頻拍ペースングによるイヌの心不全モデル^{21,23)}や胸部下大静脈結紮によるイヌの心不全モデルにおいて²³⁾血中ET-1濃度が上昇していることが報告された。ヒトでも心筋梗塞後のうっ血性心不全や非虚血性心疾患による慢性心不全患者において、血中ET-1濃度が上昇していることが報告されている。また著者らは先天性心疾患に伴う心不全患者にて血中ET-1濃度が著明に上昇し、根治手術後その値が正常化することを報告している²⁴⁾。その後の検討から、血中ET-1濃度の上昇は肺動脈圧や全肺血管抵抗の増加と相関していることが明らかにされ²⁵⁾、そして、血中ET-1濃度の増加は、NYHAの心機能分類と相関していることが報告された^{26,27)}。

心筋梗塞の手術を行って作成したラットの心不全モデルを用いてET-1の産生部位を検討したところ、非梗塞部不全心筋²⁸⁾とうっ血肺²⁹⁾において著明なET-1の産生増加が認められた。一方、血管が豊富な臓器である腎臓での産生増加は認められなかった^{27,30)} (図1)。以上より、心不全という病態におけるET-1の産生増加はある臓器に特異的であることが示唆され、特に心臓と肺における産生増加が著しいと考えられた。また不全心筋では両エンドセリン受容体数も増加しており²⁸⁾、

*筑波大学臨床医学系循環器内科

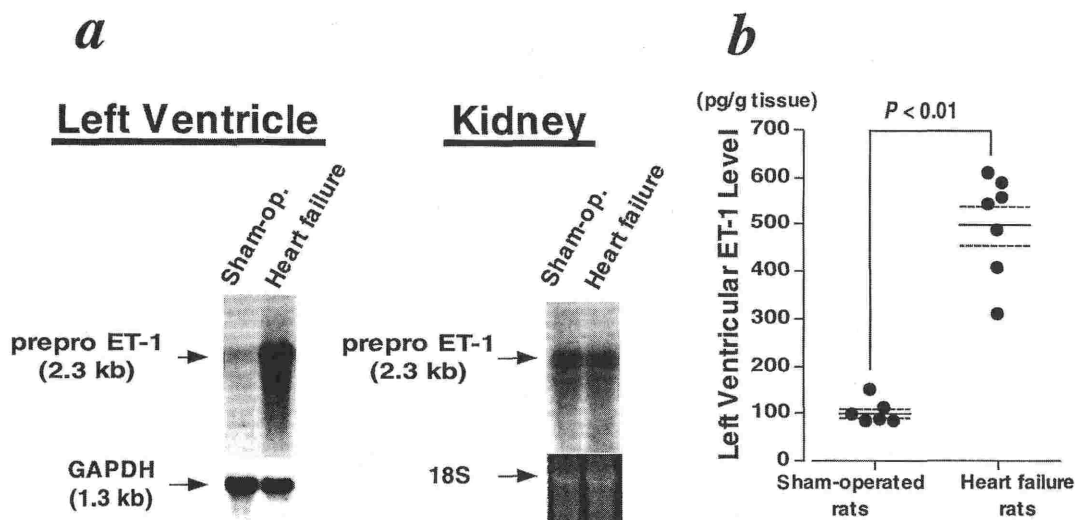


図1 心不全ラットの心臓・腎臓におけるエンドセリン (ET)-1 の産生

ET-1 の mRNA の発現 (図 a) およびペプチド (図 b) は、心不全ラットの左室において著明に増大していた。しかし、心不全ラットの腎臓における ET-1 mRNA の発現 (図 a) は偽手術群のものと同様であった (文献³⁰より引用)。

不全心筋においてエンドセリン系の活性化が生じていることが示唆された。

また肺は、ET_B 受容体を介する ET-1 のクリアランス臓器であり³¹、心不全患者では肺静脈血への ET-1 の spill over が多いこと³²、肺において標識した ET-1 の取り込みが低下していること³³、心不全ラットのうっ血肺における ET_B 受容体の発現が低下していること³⁴が明らかにされている。以上の結果より、心不全における血中 ET-1 濃度の上昇は、肺や心臓における ET-1 の産生増加に加えて、肺における ET_B 受容体を介した ET-1 のクリアランスの低下が関与しているものと考えられる。

心不全モデルにおけるエンドセリン受容体拮抗薬の長期投与の結果

心不全の不全心筋において増加した ET-1 が、心機能をどのように修飾しているのか調べるために、心不全モデル動物を用いて検討した^{9,10}。慢性心不全のモデルは、ラットに左冠動脈結紮術を行い心筋梗塞を作製することにより得た。対照ラットには開胸手術のみを行った (対照群)。手術3週間後の心筋梗塞ラットは、左室+dP/dt_{max}の低下および左室拡張末期圧の上昇、右室収縮期

圧および中心静脈圧の上昇が認められ、心不全を呈していた (CHF 群)。

まず心不全ラットに ETA 受容体拮抗薬である BQ-123 を急性投与したところ、心拍数は有意に減少し、左室+dP/dt_{max}も有意に低下した。よって、心筋で ET-1 の産生が亢進した心不全状態では、増加した ET-1 は心拍数の上昇および心筋収縮力の増大を引き起こしており、心機能維持に関与していることが示唆された。

次に、これらの不全心筋におけるエンドセリン系の活性化が心不全の進展にどのように関与しているかを検討するために、ETA 受容体拮抗薬である BQ-123 (7.5 mg/day) を冠動脈結紮後10日目から3ヶ月間このモデルに持続的に投与した (CHF+BQ-123群)。対照として同モデルに生理食塩水のみを投与した (CHF+saline 群)。CHF 群に対する BQ-123 の長期投与により、生存率は著明に改善し (図2)、3ヶ月後の生存率は、生食投与群の43%に対し、BQ-123投与群では85%であった。3ヶ月後の血行動態は、BQ-123投与群では左室+dP/dt_{max}低下の改善、左室拡張終期圧上昇の改善、肺動脈圧および中心静脈圧上昇の改善が認められた (図3)。さらに BQ-123 の長期投与は心筋梗塞後の心内腔の拡張や残存心筋の

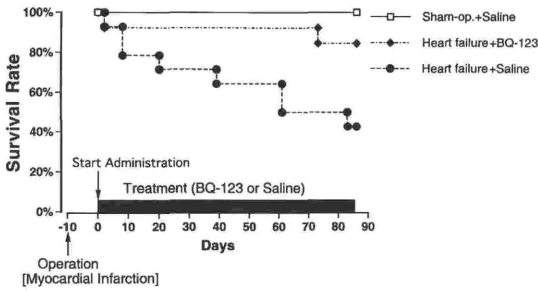


図2 BQ-123(エンドセリン A 受容体拮抗薬)の12週間の投与が心不全(CHF)ラットの生存率に及ぼす影響
 Sham-op.+Saline: 偽手術を受けたラットに生食を12週間持続投与した群
 Hear failure+Saline: 心不全ラットに対して生食を12週間持続投与した群
 Hear failure+BQ-123: 心不全ラットに対して BQ-123を12週間持続投与した群
 BQ-123の12週間の持続投与は、心不全ラットの生存率を著明に改善した(文献³⁰より引用)。

肥大などとして観察される心室リモデリングの進展を抑制していることが観察された(図4)。これらの結果から、不全心筋におけるエンドセリン系の活性化は、短期的には心機能維持に参与しているが、長期的には心不全の悪化に大きく関与していることが示唆された。そしてETA受容体拮抗薬の長期投与により、心不全の増悪を抑制することが示唆された。

ETA受容体拮抗薬が心不全の進展を抑制するメカニズムとして、ET-1の心筋傷害作用や心肥大作用を遮断することがその一因であると推察された。また内因性ET-1による陽性変時・変力作用をBQ-123が遮断することにより、心筋仕事量が減少することもそのメカニズムの一因となり得ることが推察された。さらに心不全の分子マ

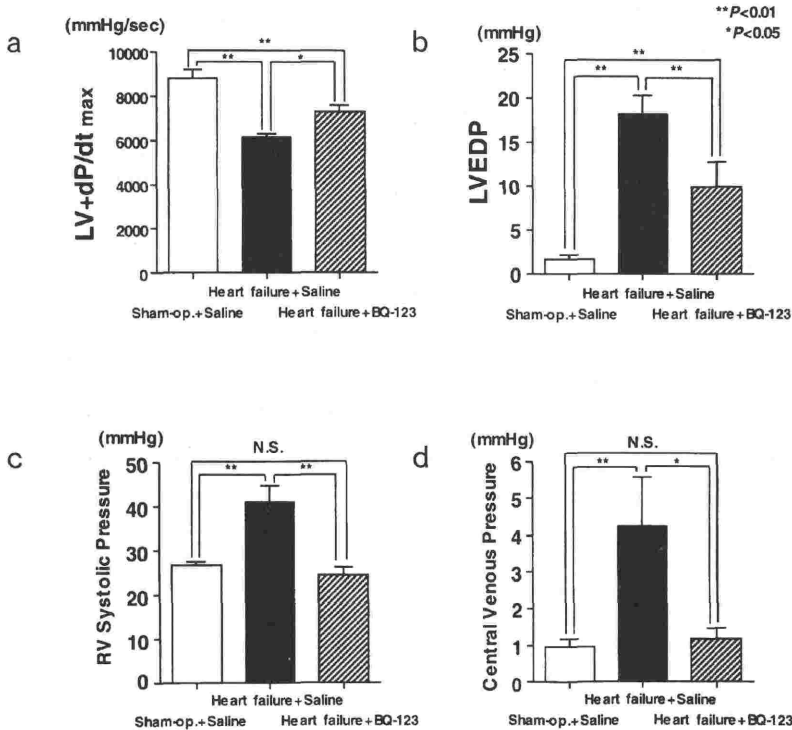


図3 BQ-123 (エンドセリン受容体拮抗薬)の12週間の投与が心不全 (CHF)ラットの血行動態に及ぼす影響

Sham-op.+Saline: 偽手術を受けたラットに生食を12週間持続投与した群
 Hear failure+Saline: 心不全ラットに対して生食を12週間持続投与した群
 Hear failure+BQ-123: 心不全ラットに対してBQ-123を12週間持続投与した群
 BQ-123の12週間の持続投与は、CHFラットの血行動態を有意に改善した。
 BQ-123投与群において、左室dP/dt maxの増加が認められ、左室拡張終期圧・右室収縮期圧・中心静脈圧の低下が認められた。よって、BQ-123の慢性投与は、左室機能を改善し、肺うっ血に伴う肺高血圧、うっ血を改善することが示唆された(文献³⁰より引用)。

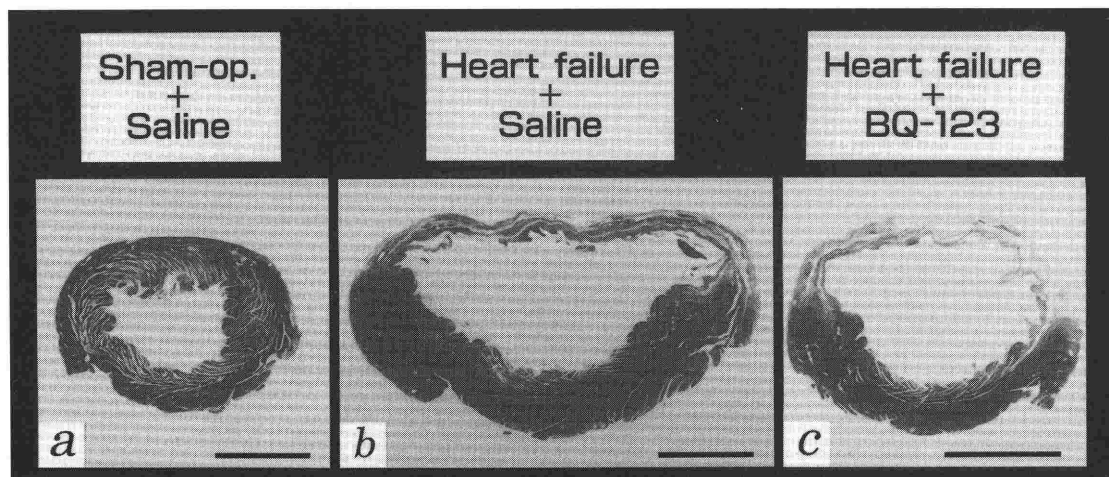


図4 BQ-123 (エンドセリン受容体拮抗薬)の12週間の投与が心不全 (CHF)ラットの心室リモデリングに及ぼす影響

Sham-op.+Saline: 偽手術を受けたラットに生食を12週間持続投与した群

Heart failure+Saline: 心不全ラットに対して生食を12週間持続投与した群

Heart failure+BQ-123: 心不全ラットに対してBQ-123を12週間持続投与した群

BQ-123の12週間の持続投与は、CHFラットの心室リモデリングを著明に改善した。BQ-123投与群において、左室内腔の拡張および残存心筋の肥大の抑制が認められた。よって、BQ-123の慢性投与は、心室リモデリングを改善することが示唆された(文献³⁰⁾より引用)。

カーである ANP やミオシン重鎖の mRNA の発現変化が抑制され³⁵⁾、 Ca^{2+} 調節蛋白である心筋小胞体 Ca^{2+} -ATPase やリアノジンレセプターの mRNA の発現変化も抑制される³⁶⁾ことから、BQ-123の長期投与は心臓が不全心筋へ移行する際に生じる質的变化を遺伝子レベルから改善することが示唆された

次に、心不全における ET 受容体拮抗薬の長期投与に関する他のいくつかの報告を以下に記す(表1)^{30, 37-41, 43-47)}。

ラットの心筋梗塞後の心不全モデルにおいて ET_{A/B} 両受容体拮抗薬であるボセンタンを9カ月間投与した場合、生存率や血行動態の改善と心室リモデリングの抑制が認められたことが報告されている³⁷⁾。別のグループは同じモデルにてボセンタンを8週間投与した際に、梗塞の程度が大きい群において心室リモデリングの改善が認められることを報告している³⁸⁾。

ウサギにおける高頻拍心室ペースングによる心不全モデルに、ET_A受容体拮抗薬である PD 156707 を3週間投与した場合にも、血行動態は改善し、さらにその心臓から単離した心筋細胞を用いて薬理的に解析してみると、細胞自身の収縮

能も PD 156707 投与によって改善していることが認められた³⁹⁾。イヌにおける高頻拍心室ペースングによる心不全モデルに ET_A 受容体拮抗薬である A 127722 を3週間投与した場合にも血行動態の改善が認められ、それに伴い ANP の血中濃度の上昇も抑制されることが認められた⁴⁰⁾。さらに著者らは、心不全を呈する心筋症ハムスターにおいても心臓での ET-1 遺伝子の発現が進行性に著明に増加し、ET_A 受容体拮抗薬である T-0115 を約1年間投与したところ生存率や心機能の著明な改善が認められることを報告している⁴¹⁾。

著者らは肺高血圧による右心不全モデルに対する ET 受容体拮抗薬の長期投与の効果を、モノクロタリン (monocrotalin: MCT) 誘発肺高血圧モデルを用い検討した⁴²⁾。MCT 投与後、肺動脈圧は2~3週間後に著明に上昇し、それに伴い血中 ET-1 濃度も進行性に上昇した。右室における preproET-1 mRNA の発現は、対照群に比べ、MCT 群で著明に増強していた。BQ-123 を3週間浸透圧ミニポンプで慢性投与すると、肺高血圧の進展は有意に抑制され、右室肥大も改善した。また右室における preproET-1 mRNA は著明に抑制されており、病理組織学的にも肺動脈壁の肥厚は

表1 様々な心不全モデルに対する ET 受容体拮抗薬の長期投与の効果

疾患モデル	拮抗薬	投与期間	結 果	文献
冠動脈結紮ラット	ETA BQ-123	術後10日～3ヶ月	生存率の改善・LVEDP・+dP/dt maxの改善 心室リモデリングの改善	30
	ETA/B Bosentan	9ヶ月	生存率の改善 CVP・LVEDPの改善・心収縮力改善 心室リモデリングの改善	37
	ETA/B Bosentan	術後3時間～7日 術後3時間～8週	有意な変化なし 大梗塞群：一回拍出量の改善 心室リモデリングの改善	38
	ETA/B Bosentan	術後24時間～15日	LVSP・LVEDPの改善・FSの改善 心肥大改善なし	43
高頻拍ペーシングイヌ	ETA PD-156707	1日前～3週	血圧・末梢血管抵抗の低下（後負荷軽減）	44
	ETA FR139317		心抵抗・ANPの低下・心拍出量改善 GFR・RPF増加	45
	ETb RES-701-1	開始後～2, 3週	心抵抗の増大・心拍出量低下・RPF減少	40
	ETA A-127722		血圧・肺動脈圧・体・肺血管抵抗の低下 心拍出量の増加・ANP上昇の抑制	
ウサギ	ETA LU135252	開始後～3週	肺動脈圧・LVEDP上昇の抑制	46
	ETA PD156707	開始後～3週	FS改善・LVdD軽減 単離心筋細胞収縮能改善	39
心筋症（心筋炎マウス） （ハムスター）	ETA/B SB217242	1年	心収縮・弛緩能改善	47
	ETA T-0115		生存率改善・心機能改善	41

著明に抑制された。BQ-123の慢性投与は、ET-1による肺動脈の収縮のみならず、血管平滑筋の増殖促進作用も抑制し、肺高血圧の進展を防いだことが推察された。また右室肥大の改善は、一部には心筋細胞で産生されたET-1の作用をBQ-123が遮断することに由来すると考えられた。

一方、ET変換酵素阻害薬の慢性心不全に対する効果について、イヌの高頻拍右室ペーシングによる心不全モデルを用いて検討した報告⁴⁸⁾によると、ET変換酵素阻害薬（FR901533）は、ETA受容体拮抗薬（FR139317）と比較し、心拍出量の改善効果が同程度に認められ、また体血管や腎血管の拡張作用は少ないが、レニン・アンジオテンシン系の抑制効果は大きかった。

以上をまとめると、原疾患を問わず様々な心不全モデルにおいて、ET系の著明な活性化が認められ、特に不全心筋でのET系の活性化が病態の進展・増悪に関与していることが推察される。今後ET受容体拮抗薬やET変換酵素阻害薬が、慢性心不全に対する有効な治療薬として臨床応用されることが期待される。

心不全患者に対するエンドセリン受容体拮抗薬の臨床応用

ET受容体拮抗薬の臨床開発に関する現況を表2に示した。表に示されるように、臨床応用を目標としているET受容体拮抗薬はETA受容体拮抗薬とETA/B両受容体拮抗薬が主である。対象疾患としては心不全・高血圧・肺高血圧・くも膜下出血・急性腎不全など、多岐にわたる（表2）。現在、さまざまな疾患に対し、ETA受容体拮抗薬およびETA/B受容体拮抗薬の臨床治験が進行中である。ここでは心不全に対する臨床治験について紹介する。

NYHA class IIIの慢性心不全患者を、無作為二重盲検法でPlacebo群12名とETA/B受容体拮抗薬であるボセンタン（Bosentan）1000mg投与群24名とに振り分け、それぞれ2週間投与を行った。投与前と投与開始1日目および投与開始2週目に血行動態測定と体液性因子の測定にて評価を行った。ボセンタン投与群の1名は低血圧にて投与を中止し、2名では血行動態の増悪がみられた。投与開始1日目（内服24時間後）に、ボセンタン投与群では、体・肺血管抵抗の低下、心拍出量の増加が

表2 各種エンドセリン受容体拮抗薬の開発動向

拮抗薬名	拮抗する受容体	会社	開発段階	対象疾患
A-127722	ETA	Abbott	Phase II	肺高血圧・前立腺癌の再狭窄
BMS 193884	ETA	Bristol Meyers Squibb	Phase II	肺高血圧・心不全
bosentan (Ro 47-0203)	ETA/ETB	Roche	Phase II	高血圧・心不全・くも膜下出血
J 104132	ETA/ETB	Banyu	Phase I	高血圧・心不全
LU 135252	ETA	Knoll	Phase I	心不全・腎不全
SB 209670	ETA/ETB	SmithKline Beecham	Phase II	造影剤による急性腎不全
SB 217242	ETA	SmithKline Beecham	Phase II	脳卒中・慢性腎不全・心不全・PTCA再狭窄・COPD
T-0115	ETA	Tanabe	pre-clinical	肺高血圧・心不全
TAK 044	ETA/ETB	Takeda	Phase II	急性心筋梗塞
TBC 11251	ETA	Texas Biotech	Phase II	心不全

みられ、2週間後にこれらの指標はさらに改善を認めた。また Placebo 群と比較し、平均動脈圧、肺動脈圧、肺動脈楔入圧、右房圧の低下を認め⁴⁹⁾。さらに、ボセンタン投与群では、血中 ET-1 濃度の低下が認められた⁴⁹⁾。

一方、慢性心不全患者に対する ET 受容体拮抗薬の長期投与の大規模臨床治験 (REACH-1 trial) の成果も発表されている⁵⁰⁾。NYHA class III B~IV の慢性心不全患者370名 (虚血・非虚血性を問わず) を対照群、ボセンタン500 mg投与群の2群に分け、自覚症状・心不全の悪化をエンドポイントとして6カ月間観察した。その効果は後半の3カ月間に認められ、自覚症状・心不全の悪化による入院などは、ボセンタン投与により有意に改善した。しかし、薬物投与開始後の最初の1カ月間では、ボセンタン投与群にて自覚症状・心不全の悪化が認められる割合が多かった。また副作用として肝逸脱酵素の上昇、貧血などが一部で認められた。

これまで述べてきたように、ヒトの心不全患者においても、ET 受容体拮抗薬の長期投与は、血行動態を改善し、心不全の進展増悪を抑制することが期待される。今後、ET 受容体拮抗薬による長期予後あるいは ETA 受容体拮抗薬や ETA/B 受容体拮抗薬あるいは ET 変換酵素阻害薬のどれがより望ましいのかなど、基礎・臨床両面からさらなる研究が進み、ET 拮抗薬が慢性心不全に対する新しい治療薬になることが期待される。また現在、心不全患者に対してアンジオテンシン変換酵素阻害薬が使用されているが、ET 拮抗薬をさら

に併用することで心不全患者の病態の一層の改善が期待される。

文 献

- 1) Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al : A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332 : 411-415, 1988
- 2) Takahashi M, Matsushita Y, Iijima Y, et al : Purification and characterization of endothelin-converting enzyme from rat lung. *J Biol Chem* 268 : 21394-21398, 1993
- 3) Xu D, Emoto N, Giaid A, et al : ECE-1: a membrane-bound metalloprotease that catalyzes the proteolytic activation of big endothelin-1. *Cell* 78 : 473-485, 1994
- 4) Emoto N, Yanagisawa M : Endothelin-converting enzyme-2 is a membrane-bound, phosphoramidon-sensitive metalloprotease with acidic pH optimum. *J Biol Chem* 270 : 15262-15268, 1995
- 5) Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, et al : The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 86 : 2863-2867, 1989
- 6) Arai H, Hori S, Aramori I, et al : Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature* 348 : 730-732, 1990
- 7) Sakurai T, Yanagisawa M, Takuwa Y, et al : Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptide-selective subtype of the endothelin receptor. *Nature* 348 : 732-735, 1990
- 8) Masaki T, Kimura S, Yanagisawa M, et al : Molecular and cellular mechanism of endothelin regulation. Implications for vascular function. *Circulation* 84 : 1457-1468, 1991
- 9) Rubanyi GM, Polokoff MA : Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev* 46 : 325-415, 1994
- 10) Miyauchi T, Masaki T : Pathophysiology of endothelin in cardiovascular system. *Annu Rev Physiol* 61 : 391-415, 1999
- 11) Suzuki T, Kumazaki T, Mitsui Y : Endothelin-1 is

- produced and secreted by neonatal rat cardiac myocytes in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 191:823-830, 1993
- 12) Komuro I, Kurihara H, Sugiyama T, et al : Endothelin stimulates c-fos and c-myc expression and proliferation of vascular smooth muscle cells [published erratum appears in *FEBS Lett* 1989 Feb 27;244(2):509. *FEBS Lett* 238 : 249-252, 1988
 - 13) Shubeita HE, McDonough PM, Harris AN, et al : Endothelin induction of inositol phospholipid hydrolysis, sarcomere assembly, and cardiac gene expression in ventricular myocytes. A paracrine mechanism for myocardial cell hypertrophy. *J Biol Chem* 265 : 20555-20562, 1990
 - 14) Ito H, Hirata Y, Hiroe M, et al : Endothelin-1 induces hypertrophy with enhanced expression of muscle-specific genes in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circ Res* 69 : 209-215, 1991
 - 15) Ishikawa T, Yanagisawa M, Kimura S, et al : Positive inotropic action of novel vasoconstrictor peptide endothelin on guinea pig atria. *Am J Physiol* 255 : H970-973, 1988
 - 16) Ishikawa T, Yanagisawa M, Kimura S, et al : Positive chronotropic effects of endothelin, a novel endothelium-derived vasoconstrictor peptide. *Pflugers Arch* 413 : 108-110, 1988
 - 17) Stawski G, Olsen UB, Grande P : Cytotoxic effect of endothelin-1 during 'stimulated' ischemia in cultured myocytes. *Eur J Pharmacol* 201 : 123-124, 1991
 - 18) Prasad MR : Endothelin stimulates degradation of phospholipids in isolated rat hearts. *Biochem Biophys Res Commun* 174 : 952-957, 1991
 - 19) Ihara M, Noguchi K, Saeki T, et al : Biological profiles of highly potent novel endothelin antagonists selective for the ETA receptor. *Life Sci* 50 : 247-255, 1992
 - 20) Miyauchi T, Yanagisawa M, Tomizawa T, et al : Increased plasma concentrations of endothelin-1 and big endothelin-1 in acute myocardial infarction. *Lancet* 2 : 53-54, 1989
 - 21) Margulies KB, Hildebrand FL, Jr., Lerman A, et al : Increased endothelin in experimental heart failure. *Circulation* 82 : 2226-2230, 1990
 - 22) Cavero PG, Miller WL, Heublein DM, et al : Endothelin in experimental congestive heart failure in the anesthetized dog. *Am J Physiol* 259 : F312-317, 1990
 - 23) Underwood RD, Aarhus LL, Heublein DM, et al : Endothelin in thoracic inferior vena caval constriction model of heart failure. *Am J Physiol* 263 : H951-955, 1992
 - 24) Ishikawa S, Miyauchi T, Sakai S, et al : Elevated levels of plasma endothelin-1 in young patients with pulmonary hypertension caused by congenital heart disease are decreased after successful surgical repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110(1) : 271-273, 1995
 - 25) Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, et al : Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure [published erratum appears in *Circulation* 1993 Mar;87(3) : 1064]. *Circulation* 85 : 504-509, 1992
 - 26) Hiroe M, Hirata Y, Fujita N, et al : Plasma endothelin-1 levels in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 68 : 1114-1115, 1991
 - 27) Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ, et al : Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 89:1580-1586, 1994
 - 28) Sakai S, Miyauchi T, Sakurai T, et al : Endogenous endothelin-1 participates in the maintenance of cardiac function in rats with congestive heart failure. Marked increase in endothelin-1 production in the failing heart. *Circulation* 93 : 1214-1222, 1996
 - 29) Sakai S, Miyauchi T, Sakurai T, et al : Pulmonary hypertension caused by congestive heart failure is ameliorated by long-term application of an endothelin receptor antagonist. Increased expression of endothelin-1 messenger ribonucleic acid and endothelin-1-like immunoreactivity in the lung in congestive heart failure in rats. *J Am Coll Cardiol* 28 : 1580-1588, 1996
 - 30) Sakai S, Miyauchi T, Kobayashi M, et al : Inhibition of myocardial endothelin pathway improves long-term survival in heart failure. *Nature* 384:353-355, 1996
 - 31) Fukuroda T, Fujikawa T, Ozaki S, et al : Clearance of circulating endothelin-1 by ETB receptors in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 199 : 1461-1465, 1994
 - 32) Tsutamoto T, Wada A, Maeda Y, et al : Relation between endothelin-1 spillover in the lungs and pulmonary vascular resistance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 23 : 1427-1433, 1994
 - 33) Dupuis J, Stewart DJ, Cernacek P, et al : Human pulmonary circulation is an important site for both clearance and production of endothelin-1. *Circulation* 94 : 1578-1584, 1996
 - 34) Kobayashi T, Miyauchi T, Sakai S, et al : Down-regulation of ETB receptor, but not ETA receptor, in congestive lung secondary to heart failure. Are marked increases in circulating endothelin-1 partly attributable to decreases in lung ETB receptor-mediated clearance of endothelin-1? *Life Sci* 62:185-193, 1998
 - 35) Sakai S, Miyauchi T, Kobayashi T, et al : Altered expression of isoforms of myosin heavy chain mRNA in the failing rat heart is ameliorated by chronic treatment with an endothelin receptor antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol* 31 : S302-S305, 1998
 - 36) Sakai S, Miyauchi T, Kobayashi T, et al : Endothelin inhibitor improves altered expression of cardiac genes in failing heart. Abstract Book of 5th International Conference of Endothelin 0-37, 1997
 - 37) Mulder P, Richard V, Derumeaux G, et al : Role of endogenous endothelin in chronic heart failure: effect of long-term treatment with an endothelin antagonist on survival, hemodynamics, and cardiac remodeling. *Circulation* 96 : 1976-1982, 1997
 - 38) Fraccarollo D, Hu K, Galuppo P, et al : Chronic endothelin receptor blockade attenuates progressive ventricular dilation and improves cardiac function in rats with myocardial infarction: possible involvement of myocardial endothelin system in ventricular remodeling. *Circulation* 96 : 3963-

- 3973, 1997
- 39) Spinale FG, Walker JD, Mukherjee R, et al : Concomitant endothelin receptor subtype-A blockade during the progression of pacing-induced congestive heart failure in rabbits. Beneficial effects on left ventricular and myocyte function. *Circulation* 95 : 1918-1929, 1997
- 40) Borgeson DD, Grantham JA, Williamson EE, et al : Chronic oral endothelin type A receptor antagonism in experimental heart failure. *Hypertension* 31 : 766-770, 1998
- 41) Yamauchi-Kohno R, Miyauchi T, Hoshino T, et al : Role of endothelin in deterioration of heart failure due to cardiomyopathy in hamsters: increase in endothelin-1 production in the heart and beneficial effect of endothelin A antagonist on survival and cardiac function. *Circulation* (in press).
- 42) Miyauchi T, Yorikane R, Sakai S, et al : Contribution of endogenous endothelin-1 to the progression of cardiopulmonary alterations in rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Circ Res* 73(5) : 887-897, 1993
- 43) Oie E, Bjonerheim R, Groggaard HK, et al : ET-receptor antagonism, myocardial gene expression, and ventricular remodeling during CHF in rats. *Am J Physiol* 275(3 Pt. 2) : H868-877, 1998
- 44) McConnell PI, Wang W, Zucker IH : Effects of an orally effective endothelin-A receptor antagonist in dogs with pacing-induced heart failure. *Nebraska Medical Journal* 81(11) : 349-55, 1996
- 45) Wada A, Tsutamato T, Fukai D, et al : Comparison of the effects of selective endothelin ETA and ETB receptor antagonists in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 30(5) : 1385-1392, 1997
- 46) Huntington K, Picard P, Moe G, et al : Increased cardiac and pulmonary endothelin-1 mRNA expression in canine pacing-induced heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 31 Suppl 1 : S424-426, 1998
- 47) Chronic endothelin-1 blockade preserves myocardial contractility in dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 31 Suppl 1 : S306-308, 1998
- 48) Wada A, Tsutamato T, Ohnishi M, et al : Effect of a specific endothelin-converting enzyme inhibitor on cardiac, renal, and neurohormonal functions in congestive heart failure. *Circulation* 99 : 570-577, 1999
- 49) Sutsch G, Kiowski W, Yan XW, et al : Short-term oral endothelin-receptor antagonist therapy in conventionally treated patients with symptomatic severe chronic heart failure. *Circulation* 98(21) : 2262-2268, 1998
- 50) Packer M, Caspi A, Charlon V, et al : Multicenter, double-blind, placebo-control study of long-term endothelin blockade with bosentan in chronic heart failure - Results of the REACH-1 trial. *Circulation* 98(Supple I) : I-3, 1998