

イヌの右室心筋リモデリングに対する
アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) ならびに
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) の影響

山 根 剛

イヌの右室心筋リモデリングに対する
アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）ならびに
アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）の影響

山根 剛

獣医学研究科 臨床獣医学系

目次

| | |
|--|----|
| 第I章 緒言..... | 1 |
| 第II章 右室肥大に伴う右室心筋内 ANGII 産生酵素活性の変化..... | 10 |
| 第1節 実験材料ならびに方法..... | 10 |
| 第1項 供試犬..... | 10 |
| 第2項 実験方法..... | 11 |
| 第3項 測定項目..... | 12 |
| 1. 心エコー検査..... | 12 |
| 2. 血液 RAA 系の測定..... | 12 |
| 3. 心筋内 ACE 活性測定方法..... | 13 |
| 4. 心筋内 chymase 活性測定方法..... | 14 |
| 第4項 統計方法..... | 15 |
| 第2節 実験成績..... | 15 |
| 第1項 右室壁厚..... | 15 |
| 1. 右室短軸断面：収縮末期..... | 15 |
| 2. 右室短軸断面：拡張末期..... | 15 |
| 3. 右室長軸断面：収縮末期..... | 16 |
| 4. 右室長軸断面：拡張末期..... | 16 |
| 第2項 血液 RAA 系..... | 16 |
| 1. ACE 活性..... | 16 |
| 2. PRA 活性..... | 16 |
| 3. ANG I 活性..... | 17 |
| 4. ANGII 活性..... | 17 |
| 5. ALD 濃度..... | 17 |
| 第3項 右室心筋内 ANGII 産生酵素活性の変化..... | 17 |
| 1. 右室心筋 ACE 活性..... | 17 |
| 2. 右室心筋 chymase 活性..... | 18 |
| 第3節 小括..... | 18 |
| 第III章 ACEI ならびに ARB の右室心筋リモデリング抑制に対する検討..... | 20 |
| 第1節 実験材料ならびに方法..... | 20 |
| 第1項 供試犬..... | 20 |
| 第2項 実験方法..... | 21 |
| 第3項 供試薬物..... | 21 |

| | | |
|------|----------------------------|----|
| 第4項 | 供試薬物投与方法 | 21 |
| 第5項 | 検査項目 | 21 |
| 1. | 胸部単純X線検査 | 21 |
| 2. | 心エコー検査 | 22 |
| 3. | 心筋組織検査 | 22 |
| 4. | 血液 RAA 系の測定 | 23 |
| 5. | 心筋内 ACE ならびに chymase 活性の測定 | 23 |
| 第6項 | 統計方法 | 24 |
| 第2節 | 実験成績 | 24 |
| 第1項 | 椎体心臓比 | 24 |
| 第2項 | 心胸郭比 | 24 |
| 第3項 | 左室内径短縮率 | 24 |
| 第4項 | 左室駆出分画 | 25 |
| 第5項 | 右室壁厚 | 25 |
| 1. | 右室短軸断面：収縮末期 | 25 |
| 2. | 右室短軸断面：拡張末期 | 25 |
| 3. | 右室長軸断面：収縮末期 | 26 |
| 4. | 右室長軸断面：拡張末期 | 26 |
| 第6項 | 心筋細胞径 | 27 |
| 第7項 | 心筋細胞間線維組織面積 | 27 |
| 1. | 心外膜側の線維組織面積 | 27 |
| 2. | 心内膜側の線維組織面積 | 27 |
| 第8項 | 血管周囲線維組織面積 | 28 |
| 1. | 心外膜側の線維組織面積 | 28 |
| 2. | 心内膜側の線維組織面積 | 28 |
| 第9項 | 血液 RAA 系の変化 | 28 |
| 1. | ACE 活性 | 28 |
| 2. | PRA 活性 | 29 |
| 3. | ANG I 活性 | 29 |
| 4. | ANG II 活性 | 29 |
| 5. | ALD 濃度 | 30 |
| 第10項 | 右室心筋内 ANG II 産生酵素活性の変化 | 30 |
| 1. | ACE 活性 | 30 |
| 2. | chymase 活性 | 30 |
| 第3節 | 小括 | 31 |

| | |
|----------------------------------|----|
| 第IV章 ARBの投与量による右室心筋リモデリング抑制効果の検討 | 33 |
| 第1節 実験材料ならびに方法 | 33 |
| 第1項 供試犬 | 33 |
| 第2項 実験方法 | 33 |
| 第3項 供試薬物 | 34 |
| 第4項 供試薬物投与方法 | 34 |
| 第5項 検査項目 | 34 |
| 第6項 統計方法 | 34 |
| 第2節 実験成績 | 35 |
| 第1項 椎体心臓比 | 35 |
| 第2項 心胸郭比 | 35 |
| 第3項 左室内径短縮率 | 35 |
| 第4項 左室駆出分画 | 35 |
| 第5項 右室壁厚 | 36 |
| 1. 右室短軸断面：収縮末期 | 36 |
| 2. 右室短軸断面：拡張末期 | 36 |
| 3. 右室長軸断面：収縮末期 | 36 |
| 4. 右室長軸断面：拡張末期 | 36 |
| 第6項 心筋細胞径 | 37 |
| 第7項 心筋細胞間線維組織面積 | 37 |
| 1. 心外膜側の線維組織面積 | 37 |
| 2. 心内膜側の線維組織面積 | 37 |
| 第8項 血管周囲線維組織面積 | 38 |
| 1. 心外膜側の線維組織面積 | 38 |
| 2. 心内膜側の線維組織面積 | 38 |
| 第3節 小括 | 38 |
| 第V章 考察 | 40 |
| 第VI章 結語 | 53 |

第I章 緒 言

循環血液中においてレニン-アンジオテンシン (RA) 系の生理活性物質であるアンジオテンシンII (ANGII) は、血管平滑筋の収縮、副腎からのアルドステロンの分泌促進、交感神経の活性化ならびに抗利尿ホルモンの分泌刺激などの作用を有し、血圧ならびに体液量・電解質などのホメオスタシスの保持にきわめて重要な役割を果たしている。RA系が高血圧の発症機序に関与していることは古くから知られており、高血圧治療にアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) が用いられてきたが、一方では ACEI の有する血管拡張作用を期待して心疾患治療薬としても幅広く用いられている。

心疾患により心拍出量が低下する結果、動脈圧受容体反射を介する交感神経活性ならびに RA 系の活性などが亢進し、血管平滑筋の収縮ならびに各種ホルモンを産生することにより末梢血管抵抗を増大させ循環血流量を維持する。これらの作用は病態の初期においては循環動態維持のため代償的作用として生じるが、結果的には心臓に対し前負荷ならびに後負荷の増大をもたらし、さらなる心機能の低下を招来する。これらの病態に対し、ACEI は末梢血管を拡張することにより前負荷ならびに後負荷を軽減する。これまで ACEI による心疾患治療効果については数々の大規模臨床試験が実施され、症状の改善、死亡率の低下ならびに心不全進展の防止などの効果が認められており、高血圧治療薬としてののみ

でなく心疾患治療薬としても一定の評価が得られている[19,82,83]。

しかしながら 1980 年代以降、高血圧ならびに心疾患治療に ACEI が広く用いられる一方、ACE 阻害と従来の RA 系との間に矛盾する点があることが知られるようになった。当時 RA 系は、腎臓の傍系球体細胞から分泌されたレニンが循環血液中においてアンジオテンシノーゲンをアンジオテンシン I (ANG I) へ、さらに ANG I が肺もしくは血漿中のアンジオテンシン変換酵素 (ACE) により ANG II へ変換されるという経路のみが知られていた。したがって ACEI の開発当初は、循環血液中の RA 系が亢進している高レニン性の高血圧にのみに対して有効であると考えられていたが、予想に反して正常あるいは低レニン性の高血圧に対しても有効性が認められた[23,43]。循環血液中の RA 系の活性が亢進していないにも関わらず、ACEI により降圧効果が認められたことを契機に、ACEI の作用機序ならびに RA 系についての研究がさらに広く行われた。その中で、従来の循環血液中の RA 系に加え、各組織においても RA 系が存在し、この組織 RA 系が高血圧の発症に関与しているという考えが提唱された[17,51]。その後、この考えを支持するように心臓、血管、腎臓、脳ならびに副腎などの各組織においてレニン、アンジオテンシノーゲン、ACE、ANG I、ANG II ならびに ANG II 受容体などの RA 系のコンポーネントの存在が報告され[8,12,18,86]、組織 RA 系の存在が証明された。現在、組織 RA 系は、循環血液中の RA 系のように全身

的な血圧ならびに電解質バランスなどの機能的変化に直接関与しているのではなく、心肥大、血管肥厚ならびに動脈硬化などの局所組織における器質的变化に関与していると考えられている。

通常、心臓に対し長期的な負荷が持続すると、心筋細胞肥大ならびに細胞外マトリックスの増加などの心筋リモデリングと呼ばれる変化が生じる。しかしながら、負荷に対する適応として生じる心筋リモデリングも次第に心臓の拡張障害を招来し、最終的には心不全に移行する。ANG IIは心筋および血管平滑筋細胞の肥大・増殖ならびにコラーゲンなどの細胞外マトリックスの増加作用を有しており[25,37,47,67]、これらの一連の過程には、心臓における組織 RA 系が関与していると考えられている。ラットを用いた実験などでは、ACEI によって心筋肥大ならびに細胞外マトリックスの増加が抑制されており、心筋リモデリングの進展を防止することが報告されている[7,22,45,46,80]。

このように心疾患において ACEI は減負荷を目的とした治療効果以外にも、心筋リモデリング抑制効果を持つことが認められ、臓器保護の面からもその効果が期待されていた。しかしながら、ラットの頸動脈内皮細胞を傷害した後に認められる血管肥厚が、ACEI を投与することにより抑制されるのに対し[24,65]、ヒトの経皮的冠動脈形成術後に生じる再狭窄に対しては ACEI の効果は認められていない[50]。また、1979年、Cornish らによりハムスターの頬袋に ACE

以外にも ANGII を産生する酵素があることが報告されていたことから[10,11]、心血管系においても ACE 以外の ANII 産生酵素による ANGII 産生の可能性、さらには動物種による ANGII 産生経路の相違に関して検討が行われた。

1979年の Cornishi らの報告以来、イヌの血管ならびにネコの心臓においても ACE に起因しない ANGII 産生経路が報告された[62,84]。1984年、Okunishi らは ACE 以外の ANGII 産生酵素の存在を、イヌならびにサルの摘出血管を用いた実験において証明した。摘出した血管に ANG I を添加すると ANG II に変換され血管の収縮が生じるが、ACEI を加えると血管収縮反応は抑制された。ACEI 濃度の増加に伴い血管収縮反応はより強く抑制されたが、イヌ血管では最大約 70%の抑制が認められたのみであった。しかしながら、ANGII 受容体拮抗薬 (ARB) の投与では血管収縮反応は完全に抑制された。また、この酵素による ANGII 産生はキモスタチンにより完全に抑制されることも報告した[63]。ついで Urata らはヒトの心臓ホモジネート液中における ANGII 産生は ACEI では約 15%の抑制にとどまるのに対し、セリンプロテアーゼ阻害薬では 80%が抑制されると報告した[90]。さらに 1990年、Urata らはその酵素の単離に成功し[88]、1991年にクローニングにより、この酵素が chymase であることを明らかにした[39,87]。その後も、ラットの摘出血管では ACEI の添加により ANGII 産生は完全に抑制されること、人の摘出血管においては添加する ACEI

の濃度を増加させても ANG II は完全には抑制されないことなど、動物種によっては ACEI では ANG II 産生を完全に抑制できないことが証明された[64,78,79]。

ACEI により ANG II 産生をほぼ完全に抑制できるラットにおいても、chymase の存在は確認されている[95]。chymase を有しているにもかかわらず、ACEI によって ANG II 産生が抑制される背景には、chymase の基質特異性が大きく関与している。一般的に chymase はチロシンならびにフェニルアラニンなどの芳香族アミノ酸を認識し、それらの C 基末側を切断するエンドペプチターゼの性質を有している。しかしながら、各動物 chymase のチロシンならびにフェニルアラニンの認識には相違がある。ANG I 分子はアミノ (N) 基末端側から 4 番目と 8 番目にそれぞれチロシンならびにフェニルアラニンを有している。ラット chymase は ANG I のチロシンを認識し、Tyr4-Ile5 結合を切断するため、ANG I -(1-4) と ANG I -(5-10) の不活性断片を産生する。さらに産生された ANG I -(5-10)断片中のフェニルアラニンを認識し、Phe8-His9 結合を切断するため、ANG I -(5-8) と His-Leu に分解する。一方、ヒト chymase はラット chymase と異なり、ANG I のチロシンを認識せず、フェニルアラニンのみを認識し Phe8-His9 結合を切断するため ANG II と His-Leu を産生する[95]。このような chymase の基質特異性の相違により、chymase による ANG II 産生の有無が生じる。これまでにヒト、サル、ハムスターならびにイヌ chymase は ANG

I を ANG II へ変換することが確認されているが、ラット、ウサギならびにブタ chymase は ANG II を産生しないことが報告されている[2,26,27,73,77,89]。加えて、chymase による ANG II 産生能を有している動物においても、動物種ならびに臓器によってその割合には相違があることも報告されている[3,34]。

これまで ACEI による心筋リモデリング抑制効果は数多く報告されているが、そのほとんどは chymase による ANG II 産生能を有さないラットなどの動物を用いたものである。したがって心臓において chymase により ANG II が産生されている動物に対しては、ACEI によって ANG II 産生を完全に抑制することは不可能であり、chymase による ANG II 産生割合によっては、ACEI による心筋リモデリング抑制に対する有効性を期待することは出来ない。しかしながら近年、ACE 以外の酵素から産生された ANG II でも、受容体レベルにおいてその生理作用を遮断できる ARB が開発され、chymase により ANG II が産生可能な動物においても心筋リモデリング抑制効果が期待されている。

ANG II 受容体は、1989 年、Whitebread らにより ANG II 受容体に 2 種類の受容体が存在することが報告されたのを端緒に[93]、1991 年、ANG II Type 1 (AT1) 受容体のクローニングが[54,70]、続いて 1993 年には ANG II Type 2 (AT2) 受容体のクローニングが報告されており[36,53]、現在までに ANG II 受容体は神経芽細胞腫の細胞株から AT3 受容体[9]、さらに ANG IV に高い親和性

を有する AT4 受容体[13]を含む 4 種類の受容体が報告されている。これらの ANGII 受容体のうち、AT1 受容体は心筋細胞・血管平滑筋細胞の肥大・増殖ならびに細胞外マトリックスの増加などの心血管リモデリングに関与していることが報告されており[28,76]、心筋リモデリングに深く関与していると考えられている。一方、AT2 受容体に関しては、ペプチド性 AT2 受容体アゴニストを用いた実験において、ラット血管内皮傷害後の内膜増殖が抑制されること[33]、バルーンにより傷害した血管壁に AT2 受容体遺伝子を導入した場合、血管内膜の増殖が抑制されることなどが報告されている[55]。また、AT2 受容体刺激によって、fibronectin や collagen の合成・分泌が抑制され、間質線維組織の増殖が抑制されること[61]、ならびに主に ACE による ANGII 産生経路のみ有するラットにおいて ACEI と比較して ARB の肥大退縮効果が優れていることなどが報告されており[81]、現時点では AT2 受容体は AT1 受容体に拮抗的に働くと考えられている[30,75,85,94]。

ARB は AT1 受容体に対して特異的に ANGII の結合を阻害する薬剤である[58,72]。このため ARB により AT1 受容体に結合できない ANGII が、選択的に AT2 受容体に結合することが予想されことから、さらなる心筋リモデリング抑制効果が期待される。

小動物の心疾患に対する治療としては、外科的根治療法ならびに薬剤を用い

た内科的維持療法が行われている。しかしながら、多くの心疾患に対して外科的治療が行われている人医学領域とは異なり、獣医学領域においては実施可能な施設ならびに技術的な問題が多く、内科的維持療法が主体をなしているのが現状である。多くの心疾患に対して根治療法が確立されていない獣医学領域においては、臓器保護に対する有効的な薬剤が望まれている。本研究において、イヌに対して ARB の心筋リモデリング抑制効果を立証することで、今後の獣医学領域における心疾患治療に対して、大いに貢献できるものと考えられる。

そこで今回、イヌにおいてはフィラリアならびに PS などの右心系の疾患が多く認められること、さらに右室心筋リモデリングに対しての報告は認められないことから、イヌの右心肥大モデルを作製し、右室心筋リモデリングの進展に対する両 ANG II 産生酵素活性の関与を明らかにするとともに、ACEI ならびに ARB の投与を行い、各薬剤の心筋リモデリング抑制効果について検討を行った。

その結果、右心負荷初期には ACE 活性の上昇が、長期的右心負荷時には ACE ならびに chymase 活性がともに上昇していることから、初期の右室心筋リモデリングには ACE が、長期の心筋リモデリングには両 ANG II 産生酵素が関与していることが示唆された。また、ARB 投与において右室壁厚の肥大抑制ならびに線維組織増加抑制などの心筋リモデリング抑制が認められた。ACEI に心筋リモデリング抑制効果が認められなかったことは、ACE からの ANG II 産生は抑

制する結果、chymase による ANGII 産生が亢進することに起因すると考えられた。これらのことから、chymase による ANGII 産生経路を有するイヌにおいては、ACEI では右室心筋リモデリングを抑制することは困難であると考えられた。

以上、本研究により ARB は ANGII 産生経路に関係なく、受容体レベルにおいて ANGII を阻害することから、イヌの右室心筋リモデリング抑制に対して有効的な薬剤であることが明らかになった。

第II章 右室肥大に伴う右室心筋内 ANGII 産生酵素活性の変化

心筋内 ANGII 産生酵素である ACE および chymase 活性は動物種あるいは臓器により異なること、ならびに心疾患の病期により変化することが報告されている。しかしながら、イヌの心臓における心肥大進行と心筋内 ANGII 産生酵素活性の経時的変化については明確にされていない。そこで本実験ではイヌの右室肥大モデルを作製し、肥大に伴う ACE ならびに chymase 活性の変化を観察し、心筋リモデリングと心筋内 ANGII 産生酵素活性との関連について検討を行った。

第1節 実験材料ならびに方法

第1項 供試犬

供試犬は C S K リサーチパークより搬入し、一般臨床検査、血液・血液生化学検査、心電図検査ならびに胸部単純 X 線検査により正常と認められたビーグル犬 24 頭を使用した。供試犬は Sham 群（年齢：12.6±1.0 ヶ月、体重：9.4±0.2kg）、15 日群（年齢：16.1±0.2 ヶ月、体重：10.0±0.7kg）、60 日群（年齢：13.9±1.6 ヶ月、体重：9.2±0.3kg）ならびに 180 日群（年齢：13.7±0.4 ヶ月、体重：10.0±0.5kg）の 4 群（1 群：雌雄各 3 頭）に無作為に分類した [Table 1]。

第2項 実験方法

実験犬は実験の12時間前より絶食絶飲とした。麻酔導入10分前に硫酸アトロピン0.025mg/kgを皮下投与し、麻酔導入5分前からマスクを用いて100%酸素吸入を行った。ついで、塩酸ケタミン5mg/kgおよびフルニトラゼパム0.1mg/kgの静脈内投与により麻酔導入し、直後に気管挿管を行い吸入麻酔器に接続した。維持麻酔にはイソフルレンを使用し、1.5~2.5%にて維持を行った。

麻酔が安定した後、実験犬を右側横臥に保定した。頸部切開により頸動静脈を確保し、大動脈圧測定用カテーテルを頸動脈から大動脈弓付近に、右室圧測定用カテーテルを頸静脈から右心室に挿入留置した。その後、左側第4肋間切開により開胸し心膜切開を行い、主肺動脈起始部を露出した(Sham群に対しては、この時点において閉胸した)。ついで肺動脈起始部の周囲を剥離し、絹糸を用いて肺動脈外周径の測定を行い、サテンテープを使用して肺動脈外周径の60%までBandingを行った[Fig. 1]。Banding終了後、胸腔洗浄を行い定法にて閉胸した。覚醒後は、疼痛緩和の処置として鎮痛剤ケトプロフェン(0.2ml/kg, SC)ならびに感染防止の処置として術後1週間の抗生剤アンピシリンナトリウム(25mg/kg, IV)の投与を行った。

術後、供試犬は室内ケージ飼育とし、15、60ならびに180日間の経過観察を行った。実験終了後、供試犬をペントバルビタール麻酔にて安楽死させ、心

臓を摘出した。

なお、本研究は、麻布大学動物実験倫理委員会の許可を得て実施した。

第3項 測定項目

1. 心エコー検査

実験終了日に、心エコーを用いて収縮末期ならびに拡張末期の右室壁厚の測定を行った。右室壁厚の測定部位は、右側胸壁からの左室長軸四腔断面における三尖弁直下の右室壁（右室長軸断面）ならびに左室短軸断面乳頭筋レベルにおいて前後乳頭筋の中間点に垂線を引き、その垂線が右室壁と交わる部位の右室壁（右室短軸断面）とした。

2. 血液レニン-アンジオテンシン-アルドステロン (RAA) 系の測定

検査項目は ACE 活性、血漿レニン (PRA) 活性、ANG I 濃度、ANG II 濃度ならびにアルドステロン (ALD) 濃度とした。採血は実験終了後に実施した。採血時間は午後 12 時から 1 時の間とし、頸静脈より同一者が採血を行った。ACE 活性の測定には 3000rpm にて 5 分間の遠心を行うことにより分離した血清を使用した。測定法としては、測定成分を着色物質に変化させ、その色調を同様に処理した既知物質の色調と比較し、目的物質を吸光光度から測定を行う比色法を用いた。また、PRA 活性、ANG I、ANG II ならびに ALD 濃度の測定には 3000rpm にて 5 分間の冷却遠心を行うことにより分離した血漿を使用した。

測定法としては、放射性同位元素で標識した反応物質を用い、抗原抗体反応から抗原あるいは抗体の濃度を測定する RIA 法を用いた。

3. 心筋内 ACE 活性測定方法

心筋内 ACE 活性は Horiuchi ら[29]ならびに Jin ら[35]の報告した方法を改良し測定を行った。はじめに凍結保存しておいた心室筋を 200mg/mL となるように、氷冷した modified Tris-HCl(Tris 20 mmol/L、Mg(CH₃COO)25mmol/L、KCl 30mg/L、sucrose 250mmol/L、Nonidet P-40 0.5%(v/v)、HCl にて pH8.3 に調節)に入れ、ポリトロンにて 9,500 回転/秒の条件で 15 秒間ホモジナイズした。この溶液を 4°C、20000g で 20 分間遠心分離し、上清液を ACE 活性測定に使用した。50 μ L の上清液を 5mmol/L Hip-His-Leu と 600mmol/L NaCl を含有した 100mmol/L リン酸カルシウム緩衝液(pH8.3)200 μ L に浮遊させ、37°Cにて 30 分間インキュベーションをした後、メタリン酸 750 μ L 加えて攪拌させ、氷冷下にて 10 分間放置することにより反応を停止させた。そして 4°C、12000g で 10 分間遠心分離し、上清中の生成された馬尿酸濃度を測定した。この値と 100 μ M カプトプリルを添加した上清液をインキュベーションすることにより生成した馬尿酸濃度の値を比較し、その差を ACE 活性とした。なお、37°Cにて Hip-His-Leu より馬尿酸 1 μ mol 生成される酵素活性を 1 ユニット(1 U)とした。

4. 心筋内 chymase 活性測定方法

心筋内 chymase 活性は、Dell'Italia ら[16]ならびに Balcells ら[2]の方法に準じて測定を行った。はじめに凍結保存心室筋を 10 倍量(w/v)の氷冷した 200mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液(pH7.4)中に浸漬し、ポリトロンにて 9,500 回転/秒の条件で 15 秒間ホモジナイズした。このホモジネートを 4°C、20000 g で 20 分間遠心分離し、上清液を廃棄後、再び 10 倍量(w/v)の氷冷した 200mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液(pH7.4)中に浸漬し、ポリトロンにて 9,500 回転/秒の条件で 5 秒間ホモジナイズした。この作業を再度繰り返し、上清みを廃棄後、残ったペレットに正確に 200mg/mL となるよう 2mol/L KCl、0.1%Nonidet P-40 を含有した 10mmol/L 氷冷リン酸ナトリウム緩衝液(pH8.0)を注入しホモジナイズした。このホモジネートを一晩 4°Cにて保存した後、4°C、20000 g で 20 分間遠心分離し、上清液を chymase 活性測定に使用した。上清 25 μ L に 1 mmol/L phenanthroline(Sigma)、20 μ mol/L protinin(Sigma)ならびに 2mmol/L EDTA(Wako purechemical)を含有したリン酸カリウム緩衝液(pH8.3)を加え、30 分間室温でインキュベートした。次に 600 μ mol/L ANG I (Bachem)を添加し、1 時間 37°Cでインキュベートした。3 倍量のエタノールにて反応停止させた後、4°C、12000 g で 10 分間遠心分離を行った。上清中の生成された ANGII 量を、HPLC を用いて測定し、100 μ mol/L cymostatin を添加した上清をインキュベ-

トすることによって生成させた ANG II の値と比較して chymase 活性を求めた。

心筋 chymase 活性は、心臓湿重量 1 g あたりの 1 分間で生成された ANG II の量 (nmol) で表した。

第 4 項 統計方法

血液 RAA 系、右室壁厚ならびに心筋内 ANG II 酵素活性の比較には、Fisher's PLSD を使用した。検定はすべて危険率 5% 以下をもって有意とし、各群の測定値は平均値 ± 標準誤差 (mean ± SE) として表記した。

第 2 節 実験成績

第 1 項 右室壁厚

1. 右室短軸断面：収縮末期 (short axis: end-systolic)

Sham 群、15 日群、60 日群ならびに 180 日群の右室壁厚は、それぞれ 5.3 ± 0.2 mm、 7.3 ± 0.2 mm、 9.2 ± 0.4 mm および 9.3 ± 0.2 mm であり、60 日まで有意な増大が観察されたが、60 日群と 180 日群との間には有意差は認められなかった [Table 2-3, Fig. 2]。

2. 右室短軸断面：拡張末期 (short axis: end-diastolic)

Sham 群、15 日群、60 日群ならびに 180 日群の右室壁厚は、それぞれ 4.0 ± 0.2 mm、 5.6 ± 0.3 mm、 6.8 ± 0.2 mm および 6.7 ± 0.2 mm であり、60 日まで有意な増大が観察されたが、60 日群と 180 日群との間には有意差は認められなかった。

た[Table 4-5, Fig. 3]。

3. 右室長軸断面：収縮末期 (long axis: end-systolic)

Sham 群、15 日群、60 日群ならびに 180 日群の右室壁厚は、それぞれ $5.6 \pm 0.1\text{mm}$ 、 $7.0 \pm 0.2\text{mm}$ 、 $9.1 \pm 0.4\text{mm}$ および $9.2 \pm 0.2\text{mm}$ であり、60 日まで有意な増大が観察されたが、60 日群と 180 日群との間には有意差は認められなかった[Table 6-7, Fig. 4]。

4. 右室長軸断面：拡張末期(long axis: end-diastolic)

Sham 群、15 日群、60 日群ならびに 180 日群の右室壁厚は、それぞれ $4.1 \pm 0.1\text{mm}$ 、 $5.5 \pm 0.3\text{mm}$ 、 $7.1 \pm 0.3\text{mm}$ および $6.6 \pm 0.3\text{mm}$ であり、60 日まで有意な増大が観察されたが、60 日群と 180 日群との間には有意差は認められなかった[Table 8-9, Fig. 5]。

第2項 血液 RAA 系

1. ACE 活性

Sham 群、15 日群、60 日群ならびに 180 日群の ACE 活性は、それぞれ $5.5 \pm 0.5\text{IU}$ 、 $4.9 \pm 0.4\text{IU}$ 、 $5.3 \pm 0.3\text{IU}$ および $5.9 \pm 0.5\text{IU}$ であり、4 群間に有意差は認められなかった [Table 10, Fig. 6]。

2. PRA 活性

Sham 群、15 日群、60 日群ならびに 180 日群の PRA 活性は、それぞれ 1.3

$\pm 0.2\text{ng/ml}\cdot\text{h}$ 、 $1.0\pm 0.3\text{ng/ml}\cdot\text{h}$ 、 $0.9\pm 0.2\text{ng/ml}\cdot\text{h}$ および $0.7\pm 0.2\text{ng/ml}\cdot\text{h}$ であり、4 群間に有意差は認められなかった [Table 11, Fig. 6]。

3. ANG I 濃度

Sham 群、15 日群、60 日群ならびに 180 日群の ANG I 濃度は、それぞれ $570.2\pm 123.4\text{pg/ml}$ 、 $676.5\pm 128.1\text{pg/ml}$ 、 $355.8\pm 53.2\text{pg/ml}$ および $471.2\pm 113.0\text{pg/ml}$ であり、4 群間に有意差は認められなかった [Table 12, Fig. 7]。

4. ANG II 濃度

Sham 群、15 日群、60 日群ならびに 180 日群の ANG II 濃度は、それぞれ $20.7\pm 8.0\text{pg/ml}$ 、 $28.5\pm 11.8\text{pg/ml}$ 、 $10.0\pm 0.0\text{pg/ml}$ および $15.8\pm 3.6\text{pg/ml}$ であり、4 群間に有意差は認められなかった [Table 13, Fig. 7]。

5. ALD 濃度

Sham 群、15 日群、60 日群ならびに 180 日群の ALD 濃度は、それぞれ $26.5\pm 8.2\text{pg/ml}$ 、 $35.2\pm 6.0\text{pg/ml}$ 、 $27.5\pm 7.1\text{pg/ml}$ および $33.7\pm 9.8\text{pg/ml}$ であり、4 群間に有意差は認められなかった [Table 14, Fig. 8]。

第 3 項 右室心筋内 ANG II 産生酵素活性の変化

1. 右室心筋 ACE 活性

Sham 群、15 日群、60 日群ならびに 180 日群の ACE 活性は、それぞれ $1.85\pm 0.26\text{mU/g tissue}$ 、 $8.24\pm 0.29\text{mU/g tissue}$ 、 $2.69\pm 0.22\text{mU/g tissue}$ および 4.53

±0.50mU/g tissue であり、15 日群ならびに 180 日群の ACE 活性は、Sham 群ならびに 60 日群と比較して有意な上昇が認められた。また、15 日群の ACE 活性は 180 日群との比較においても有意な上昇が認められた[Table 15, Fig. 9]。

2. 右室心筋 chymase 活性

Sham 群、15 日群、60 日群ならびに 180 日群の chymase 活性は、それぞれ 20.71 ± 2.14 nmol /min/g tissue、 21.34 ± 4.63 nmol /min/g tissue、 18.70 ± 2.79 nmol /min/g tissue および 38.95 ± 7.18 nmol /min/g tissue であり、180 日群の chymase 活性は、他の 3 群と比較して有意な上昇が認められた[Table 15, Fig. 9]。

第3節 小 括

本章では、右室肥大と血液 RAA 系ならびに心筋内 ANGII 産生酵素活性の関連について検討を行った。

肺動脈狭窄作製後から右室壁厚は、経時的に増大したのに対して、血液 RAA 系に変化は認められなかった。このことから、血液 RAA 系は 180 日までの心肥大には関与していないと考えられた。右室心筋中の ACE 活性は、15 日で上昇し、60 日後には Sham 群レベルまで低下していた。しかしながら、180 日には再び有意な上昇が認められた。また、chymase 活性は、60 日までは変化が観察されなかったが、180 日において有意な上昇が認められた。

このことから、右室肥大の初期には心筋内 ACE による ANG II 産生が関与していることが示唆された。また、右室肥大の進展が緩やかになった 180 日時点では、ACE ならびに chymase 活性が有意に上昇していることから、長期的な右室肥大の進展には両 ANG II 産生酵素が関与している可能性が示唆された。

第III章 ACEI ならびに ARB の右室心筋リモデリング抑制に対する検討

第1実験において、心肥大初期には ACE 活性が上昇していることが明らかとなったことから、ACEI は ACE からの ANG II 産生を阻害するため、右室心筋リモデリングの進展を抑制することが期待される。また、ARB は受容体に作用するため ANG II 産生経路に関係なく、心筋リモデリング抑制効果が期待される。

第2実験では両薬物の右室心筋リモデリング抑制効果を明確にする目的で、以下の実験を行った。

第1節 実験材料ならびに方法

第1項 供試犬

実験には第II章で用いた Sham 群 (年齢: 12.6 ± 1.0 ヶ月、体重: 9.4 ± 0.2 kg) ならびに 60 日群を PS 群とし (年齢: 16.1 ± 0.2 ヶ月、体重: 10.0 ± 0.7 kg)、新たに CSK リサーチパークより搬入し、一般臨床検査、血液・血液生化学検査、心電図検査ならびに胸部単純 X 線検査により健康と認められたビーグル犬を ACEI 群 (年齢: 13.9 ± 1.6 ヶ月、体重: 9.2 ± 0.3 kg) ならびに ARB 群 (年齢: 13.7 ± 0.4 ヶ月、体重: 10.0 ± 0.5 kg) として使用した (各群: 雌雄各 3 頭) [Table 16]。

第2項 実験方法

ACEI 群ならびに ARB 群に対しても、第II章と同様の方法を用いて右室肥大を作製した。

第3項 供試薬物

実験にはアンジオテンシン変換酵素阻害薬としてマレイン酸エナラプリル (ACEI) ならびにアンジオテンシンII受容体拮抗薬としてカンデサルタン シレキセチル (ARB) を用いた。第II章において、右室壁厚の増大は60日以降にはほとんど認められなかったことから、本実験の観察期間は60日間とした。

第4項 供試薬物投与方法

ACEI 群ならびに ARB 群は右室肥大モデル作製翌日より、それぞれ ACEI (0.5mg/kg) ならびに ARB (1.0mg/kg) を実験終了までの60日間、1日1回 (朝9時) 経口投与した。各薬剤の投薬は食餌条件によるバイオアベイラビリティの変化を考慮し、必ず給餌前に行った。

第5項 検査項目

1. 胸部単純X線検査

モデル作製前 (0日目)、作製後7日目、15日目、30日目ならびに60日目に胸部単純X線検査を行い、心陰影の変化を観察した。撮影は右側横臥位ならびに背腹位で行い、右側横臥位における側面像にて脊椎心臓比 (以下 VHS:

Vertebral Heart Size) を、背腹位における背腹像にて心胸郭比 (以下 CTR: Cardio Thoracic Ratio) の測定を行った。

2. 心エコー検査

モデル作製前 (0 日目)、作製後 7 日目、15 日目、30 日目ならびに 60 日目に心エコー検査を行い、右室壁厚の測定を行った。右室壁厚の測定は、第 II 章、第 3 項-1 に記載した方法に準じて行った。また、同短軸像において左室内径短縮率 (以下 FS: Fractional Shortening) ならびに左室駆出分画 (以下 EF: Ejection Fraction) を測定した。

3. 心筋組織検査

心筋組織検査として右室心筋における線維組織量ならびに心筋細胞径の測定を行った。ベントバルビタールにて安楽死させた後、速やかに心臓を摘出した。摘出した心臓は房室間溝に沿って切離し、10% 中性緩衝ホルマリン溶液にて固定を行った。固定完了後、右室心筋を切り出し、定法にてパラフィン包埋を行った。包埋後、3 μ m に薄切し、マッソントリクローム染色を施し組織切片を製作した。

組織切片作製後、画像取り込みソフト (FUJI FILM Photograb 2500 Ver.1.1) を使用し、光学顕微鏡からコンピューターに組織画像を取り込み線維組織面積の測定を行った。コンピューターに取り込まれた組織画像を、画像解析ソフト

(Mac SCOPE Ver.2.6)を用いて線維組織部分のブルー色調を認識させ(2値化処理)、画像全体に占める線維組織の割合を測定した[Fig. 10]。この際、右室壁を心外膜側ならびに心内膜側、さらに心筋間の線維組織面積ならび血管周囲線維組織面積に分けて測定を行った。

心筋間の線維組織面積は、切片全体を一定間隔で無作為に抽出し(接眼レンズ×10、対物レンズ×10)測定を行った。血管周囲線維組織面積は1個体につき15個以上の血管を無作為に抽出し(接眼レンズ×10、対物レンズ×20)測定を行った。この際、選択された血管の大小により血管周囲の線維組織面積に相違が生じるが、正常犬の右室心筋における血管径ならびに血管周囲線維組織面積との間に有意な相関($p<0.05$)が認められたことから、血管周囲線維組織面積値は血管周囲の線維組織面積をその血管断面積で割ることにより算出した[Fig. 11]。

また、核が明瞭に見える縦断された心筋細胞を無作為に抽出し(各個体50個以上：接眼レンズ×10、対物レンズ×40)、核を中心に心筋細胞の横径を測定した。

4. 血液 RAA 系の測定

採血は実験開始前(0日目)ならびに実験終了日(60日目)に行った。以下、血液 RAA 系は第II章、第3項-2に記載した方法に準じて測定した。

5. 心筋内 ACE ならびに chymase 活性の測定

心筋内 ACE ならびに chymase 活性の測定は、第II章、第3項-2、3に記載

した方法に準じて行った。

第6項 統計方法

各群の血液 RAA 系の比較には、Paired t-test を使用した。4 群間の比較には Fisher's PLSD を使用した。これらの検定はすべて危険率 5%以下をもって有意とし、各群の測定値は平均値±標準誤差(mean±SE)として表記した。

第2節 実験成績

第1項 椎体心臓比 (Vertebral Heart Size: VHS)

0 日目の VHS を基準とした 60 日目における Sham 群、PS 群、ACEI 群ならびに ARB 群の VHS 増大率は、それぞれ $98.0 \pm 1.4\%$ 、 $103.5 \pm 1.8\%$ 、 $104.7 \pm 1.7\%$ ならびに $100.1 \pm 2.0\%$ であり、Sham 群と比較して PS 群ならびに ACEI 群において有意な増大が認められた[Table 17-18, Fig. 12]。

第2項 心胸郭比 (Cardio Thoracic Ratio: CTR)

0 日目の CTR を基準とした 60 日目における Sham 群、PS 群、ACEI 群ならびに ARB 群の CTR 増大率は、それぞれ $101.0 \pm 1.4\%$ 、 $107.9 \pm 3.1\%$ 、 $99.4 \pm 1.9\%$ ならびに $106.5 \pm 3.5\%$ であり、ACEI 群と比較して PS 群において有意な増大が認められた[Table 19-20, Fig. 13]。

第3項 左室内径短縮率 (Fractional Shortening: FS)

0 日目の FS を基準とした 60 日目における Sham 群、PS 群、ACEI 群ならび

に ARB 群の FS 増大率は、それぞれ $105.0 \pm 4.5\%$ 、 $117.4 \pm 2.8\%$ 、 $115.4 \pm 4.2\%$ ならびに $107.4 \pm 5.0\%$ であり、各群間に有意な変化は認められなかった [Table 21-22, Fig. 14]。

第 4 項 左室駆出分画 (Ejection Fraction: EF)

0 日目の EF を基準とした 60 日目における Sham 群、PS 群、ACEI 群ならびに ARB 群の EF 増大率は、それぞれ $103.6 \pm 3.2\%$ 、 $110.6 \pm 1.8\%$ 、 $110.9 \pm 2.9\%$ ならびに $104.9 \pm 3.3\%$ であり、各群間に有意な変化は認められなかった [Table 23-24, Fig. 15]。

第 5 項 右室壁厚

1. 右室短軸断面：収縮末期 (short axis: end-systolic)

0 日目の右室壁厚を基準とした場合の 60 日目における Sham 群、PS 群、ACEI 群ならびに ARB 群の右室壁増大率は、それぞれ $105.5 \pm 1.6\%$ 、 $172.7 \pm 10.3\%$ 、 $180.0 \pm 4.6\%$ 、 $135.0 \pm 4.3\%$ であり、Sham 群と比較して PS 群、ACEI 群ならびに ARB 群において有意な増大が認められた。また、ARB 群と比較して PS 群ならびに ACEI 群において右室壁厚の有意な増大が認められた [Table 25-26, Fig. 16]。

2. 右室短軸断面：拡張末期(short axis: end-diastolic)

0 日目の右室壁厚を基準とした場合の 60 日目における Sham 群、PS 群、ACEI

群ならびに ARB 群の右室壁増大率は、それぞれ $102.9 \pm 3.0\%$ 、 $157.9 \pm 7.3\%$ 、 $166.5 \pm 5.2\%$ 、 $139.6 \pm 4.9\%$ であり、Sham 群と比較して PS 群、ACEI 群ならびに ARB 群において有意な増大が認められた。また、ARB 群と比較して PS 群ならびに ACEI 群において右室壁厚の有意な増大が認められた [Table 27-28, Fig. 17]。

3. 右室長軸断面：収縮末期 (long axis: end-systolic)

0 日目の右室壁厚を基準とした場合の 60 日目における Sham 群、PS 群、ACEI 群ならびに ARB 群の右室壁増大率は、それぞれ $100.3 \pm 1.7\%$ 、 $162.6 \pm 7.1\%$ 、 $177.8 \pm 6.6\%$ 、 $135.5 \pm 5.4\%$ であり、Sham 群と比較して PS 群、ACEI 群ならびに ARB 群において有意な増大が認められた。また、ARB 群との比較においても PS 群ならびに ACEI 群において右室壁厚の有意な増大が認められた [Table 29-30, Fig. 18]。

4. 右室長軸断面：拡張末期(long axis: end-diastolic)

0 日目の右室壁厚を基準とした場合の 60 日目における Sham 群、PS 群、ACEI 群ならびに ARB 群の右室壁増大率は、それぞれ $102.6 \pm 1.9\%$ 、 $161.5 \pm 4.6\%$ 、 $169.7 \pm 8.8\%$ 、 $143.5 \pm 6.1\%$ であり、Sham 群と比較して PS 群、ACEI 群ならびに ARB 群において有意な増大が認められた。また、ARB 群と比較して PS 群ならびに ACEI 群において右室壁厚の有意な増大が認められた [Table 31-32,

Fig. 19]。

第6項 心筋細胞径

Sham 群、PS 群、ACEI 群ならびに ARB 群の右室心筋細胞径は、それぞれ $28.5 \pm 0.5 \mu\text{m}$ 、 $35.5 \pm 1.0 \mu\text{m}$ 、 $33.2 \pm 0.6 \mu\text{m}$ 、 $30.0 \pm 0.5 \mu\text{m}$ であり、Sham 群および ARB 群と比較して PS 群ならびに ACEI 群において心筋細胞径の有意な増大が認められた [Table 33, Fig. 20]。

第7項 心筋細胞間線維組織面積

1. 心外膜側の線維組織面積

Sham 群、PS 群、ACEI 群ならびに ARB 群の心外膜側の心筋細胞間線維組織割合は、それぞれ $0.98 \pm 0.15\%$ 、 $3.11 \pm 0.35\%$ 、 $3.29 \pm 0.45\%$ 、 $1.31 \pm 0.06\%$ であり、Sham 群および ARB 群と比較して PS 群ならびに ACEI 群において線維組織面積の有意な増大が認められた [Table 34, Fig. 21-23]。

2. 心内膜側の線維組織面積

Sham 群、PS 群、ACEI 群ならびに ARB 群の心内膜側の心筋細胞間線維組織割合は、それぞれ $0.49 \pm 0.07\%$ 、 $3.02 \pm 0.40\%$ 、 $2.67 \pm 0.55\%$ 、 $1.27 \pm 0.05\%$ であり、Sham 群および ARB 群と比較して PS 群ならびに ACEI 群において線維組織面積の有意な増大が認められた [Table 34, Fig. 21,24-25]。

第8項 血管周囲線維組織面積

1. 心外膜側の線維組織面積

Sham 群、PS 群、ACEI 群ならびに ARB 群の心外膜側の血管周囲線維組織割合は、それぞれ $1.73 \pm 0.13\%$ 、 $4.85 \pm 0.61\%$ 、 $4.66 \pm 0.64\%$ 、 $2.80 \pm 0.22\%$ であり、Sham 群および ARB 群と比較して PS 群ならびに ACEI 群において線維組織面積の有意な増大が認められた [Table 35, Fig. 26-28]。

2. 心内膜側の線維組織面積

Sham 群、PS 群、ACEI 群ならびに ARB 群の心外膜側の血管周囲線維組織割合は、それぞれ $1.76 \pm 0.17\%$ 、 $6.13 \pm 0.41\%$ 、 $4.90 \pm 0.67\%$ 、 $2.28 \pm 0.13\%$ であり、Sham 群および ARB 群と比較して PS 群ならびに ACEI 群において線維組織面積の有意な増大が認められた。また、PS 群は ACEI 群と比較しても、線維組織面積の有意な増大が認められた [Table 35, Fig. 26,29-30]。

第9項 血液 RAA 系の変化

1. ACE 活性

Sham 群、PS 群、ACEI 群ならびに ARB 群の 0 日目の ACE 活性は、 $5.5 \pm 0.5\text{IU}$ 、 $5.9 \pm 0.4\text{IU}$ 、 $5.2 \pm 0.2\text{IU}$ ならびに $6.3 \pm 0.7\text{IU}$ 、60 日目の ACE 活性は $4.3 \pm 0.4\text{IU}$ 、 $5.3 \pm 0.3\text{IU}$ 、 $1.7 \pm 0.1\text{IU}$ ならびに $5.5 \pm 0.4\text{IU}$ であり、ACEI 群において ACE 活性の有意な低下が認められた [Table 36, Fig. 31]。

2. PRA 活性

Sham 群、PS 群、ACEI 群ならびに ARB 群の 0 日目の PRA 活性は $1.3 \pm 0.2 \text{ ng/ml} \cdot \text{h}$ 、 $0.8 \pm 0.2 \text{ ng/ml} \cdot \text{h}$ 、 $1.0 \pm 0.2 \text{ ng/ml} \cdot \text{h}$ ならびに $1.2 \pm 0.1 \text{ ng/ml} \cdot \text{h}$ 、60 日目の PRA 活性は $1.4 \pm 0.4 \text{ ng/ml} \cdot \text{h}$ 、 $0.9 \pm 0.2 \text{ ng/ml} \cdot \text{h}$ 、 $3.3 \pm 1.1 \text{ ng/ml} \cdot \text{h}$ ならびに $8.5 \pm 1.7 \text{ ng/ml} \cdot \text{h}$ であり、ARB 群において PRA 活性の有意な上昇が認められた [Table 37, Fig. 31]。

3. ANG I 濃度

Sham 群、PS 群、ACEI 群ならびに ARB 群の 0 日目の ANG I 濃度は、 $570.2 \pm 123.4 \text{ pg/ml}$ 、 $318.0 \pm 57.1 \text{ pg/ml}$ 、 $412.7 \pm 77.9 \text{ pg/ml}$ ならびに $696.7 \pm 85.7 \text{ pg/ml}$ 、60 日目の ANG I 濃度は $504.8 \pm 87.3 \text{ pg/ml}$ 、 $355.8 \pm 53.2 \text{ pg/ml}$ 、 $1576.3 \pm 449.9 \text{ pg/ml}$ ならびに $5175.2 \pm 1064.7 \text{ pg/ml}$ であり、ACEI 群ならびに ARB 群において ANG I 濃度の有意な上昇が認められた [Table 38, Fig. 32]。

4. ANG II 濃度

Sham 群、PS 群、ACEI 群ならびに ARB 群の 0 日目の ANG II 濃度は、 $20.7 \pm 8.0 \text{ pg/ml}$ 、 $10.0 \pm 0.0 \text{ pg/ml}$ 、 $10.0 \pm 0.0 \text{ pg/ml}$ ならびに $38.0 \pm 13.1 \text{ pg/ml}$ 、60 日目の ANG II 濃度は $14.3 \pm 4.3 \text{ pg/ml}$ 、 $10.0 \pm 0.0 \text{ pg/ml}$ 、 $20.0 \pm 9.6 \text{ pg/ml}$ ならびに $209.3 \pm 63.3 \text{ pg/ml}$ であり、ARB 群において ANG II 濃度の有意な上昇が認められた [Table 39, Fig. 32]。

5. ALD 濃度

Sham 群、PS 群、ACEI 群ならびに ARB 群の 0 日目の ALD 濃度は、 26.5 ± 8.2 pg/ml、 47.7 ± 12.8 pg/ml、 47.5 ± 12.8 pg/ml ならびに 27.8 ± 7.8 pg/ml、60 日目の ALD 濃度は 20.7 ± 2.6 pg/ml、 27.5 ± 7.1 pg/ml、 47.3 ± 13.2 pg/ml ならびに 19.0 ± 6.7 pg/ml であり、各群の ALD 濃度に有意な変化は認められなかった [Table 40, Fig. 33]。

第 10 項 右室心筋内 ANGII 産生酵素活性の変化

1. ACE 活性

右室心筋における Sham 群、PS 群、ACEI 群ならびに ARB 群の ACE 活性は、それぞれ 1.85 ± 0.26 mU/g tissue、 2.69 ± 0.22 mU/g tissue、 1.97 ± 0.32 mU/g tissue および 2.80 ± 0.67 mU/g tissue であり、各群間に有意差は認められなかった [Table 41, Fig. 34]。

2. chymase 活性

右室心筋における Sham 群、PS 群、ACEI 群ならびに ARB 群の chymase 活性は、それぞれ 20.71 ± 2.14 nmol /min/g tissue、 18.70 ± 2.79 nmol /min/g tissue、 54.87 ± 10.11 nmol /min/g tissue および 32.59 ± 9.63 nmol /min/g tissue であり、Sham 群ならびに PS 群と比較して ACEI 群において chymase 活性の有意な上昇が認められた [Table 41, Fig. 34]。

第3節 小括

本章では右室肥大モデルに対して ACEI ならびに ARB の投与を行い、両薬剤の右室心筋リモデリング抑制効果について検討を行った。

各群の VHS ならびに CTR に顕著な差が認められなかった理由としては、圧負荷時には求心性に肥大が生じることに起因すると考えられた。また、ACEI 群において ACE 活性の低下ならびに ANG I 濃度の上昇、ARB 群において PRA 活性、ANG I 濃度ならびに ANG II 濃度の上昇が認められた。これは ACEI の ACE 阻害作用および ARB の ANG II 受容体拮抗作用による影響であり、両薬物ともに血液中への吸収は十分に行われていると考えられた。

PS 群ならびに ACEI 群の右室壁厚、心筋細胞径ならびに線維組織面積の増大の程度に差が認められなかった。一方、ARB 群の右室壁厚、心筋細胞径ならびに線維組織面積の増大は、PS 群ならびに ACEI 群と比較して有意に抑制された。このことから ARB は、イヌの右室心筋リモデリング抑制に有効的であると考えられた。ACEI 群の心筋内 chymase 活性は、PS 群と比較して有意に上昇していることから、ACE 活性が阻害されると、chymase を介した ANG II 産生系が活性化することが示唆された。ACEI 群に右室心筋リモデリングの抑制効果が認められなかったことは、chymase による ANG II 産生が亢進することに起因すると考えられた。ARB は ANG II を受容体レベルにおいて抑制する薬物であること

から、ACE ならびに chymase からの ANGII 産生経路を有するイヌにおいては、
右室心筋リモデリング抑制に有効的であると考えられた。

第IV章 ARB の投与量による右室心筋リモデリング抑制効果の検討

第III章において、ARB 投与による右室心筋リモデリング抑制効果が認められた。しかしながら、イヌの右室心筋リモデリング抑制効果に対する ARB の用量依存性については報告されていない。そこで本章では、ARB 投与量の相違に起因する右室心筋リモデリング抑制効果の差異について検討を行った。

第1節 実験材料ならびに方法

第1項 供試犬

第II章において実験に供した PS 群ならびに ARB 群に加え、CSK リサーチパークより搬入し、一般臨床検査、血液・血液生化学検査、心電図検査ならびに胸部単純X線検査により健康と認められたビーグル犬 6 頭（雌雄各 3 頭）を使用した。第III章で用いた PS 群ならびに ARB 群を Control 群（年齢：16.1±0.2 ヶ月、体重：10.0±0.7kg）および ARB-1 群（年齢：13.7±0.4 ヶ月、体重：10.0±0.5kg）、新たに実験に供したビーグル犬 6 頭を ARB-10 群（年齢：13.1±0.6 ヶ月、体重：9.3±0.5kg）に分類した[Table 42]。

第2項 実験方法

ARB-10 群に対しても第II章、第1節、第3項と同様の方法を用いて右室肥大モデルを作製し、60 日間の経過観察を行った。

第3項 供試薬物

実験にはアンジオテンシンII受容体拮抗薬としてカンデサルタン シレキセチル (ARB) を用いた。

第4項 供試薬物投与方法

イヌにおいては 20mg/kg 以上の ARB を投与により腎毒性が発現すると報告されていることから、ARB-10 群の ARB 投与量は 10mg/kg に設定した[31,69]。右室肥大モデル作製翌日より、ARB-1 群および ARB-10 群に対し、1.0mg/kg ならびに 10.0mg/kg の ARB を実験終了までの 60 日間、1 日 1 回 (朝 9 時) 経口投与した。薬剤の投薬は食餌条件によるバイオアベイラビリティの変化を考慮し、必ず給餌前に行った。

第5項 検査項目

第III章、第1節、第5項と同様の検査を行った。

第6項 統計方法

各群の血液 RAA 系の比較には、Paired t-test を使用した。3 群間の比較には Fisher's PLSD を使用した。これらの検定はすべて危険率 5%以下をもって有意とし、各群の測定値は平均値±標準誤差(mean±SE)として表記した。

第2節 実験成績

第1項 椎体心臓比 (VHS)

Control 群、ARB-1 群ならびに ARB-10 群における 60 日後の VHS 増大率は、
103.5±1.8%、100.1±2.0%ならびに 101.2±2.4%であり、各群の VHS 増大率
に有意差は認められなかった[Table 43-44, Fig. 35]。

第2項 心胸郭比 (CTR)

Control 群、ARB-1 群ならびに ARB-10 群における 60 日後の CTR 増大率は、
107.9±3.1%、106.5±3.5%ならびに 107.2±1.4%であり、各群の CTR 増大率
に有意差は認められなかった[Table 45-46, Fig. 36]。

第3項 左室内径短縮率 (FS)

Control 群、ARB-1 群ならびに ARB-10 群における 60 日後の FS 増大率は、
117.4±2.8%、107.4±5.0%ならびに 119±7.0%であり、各群の FS 増大率に有
意差は認められなかった[Table 47-48, Fig. 37]。

第4項 左室駆出分画 (EF)

Control 群、ARB-1 群ならびに ARB-10 群における 60 日後の EF 増大率は、
110.6±1.8%、104.9±3.3%ならびに 112.9±3.7%であり、各群の EF 増大率に
有意差は認められなかった[Table 49-50, Fig. 38]。

第5項 右室壁厚

1. 右室短軸断面：収縮末期 (short axis: end-systolic)

Control 群、ARB-1 群ならびに ARB-10 群における 60 日後の右室壁増大率は、それぞれ $172.7 \pm 10.3\%$ 、 $135.0 \pm 4.3\%$ および $132.9 \pm 2.7\%$ であり、Control 群と比較して ARB-1 群ならびに ARB-10 群に右室壁厚の有意な増大抑制が認められた [Table 51-52, Fig. 39]。

2. 右室短軸断面：拡張末期(short axis: end-diastolic)

Control 群、ARB-1 群ならびに ARB-10 群における 60 日後の右室壁増大率は、それぞれ $157.9 \pm 7.3\%$ 、 $139.6 \pm 4.9\%$ および $137.0 \pm 5.2\%$ であり、Control 群と比較して ARB-1 群ならびに ARB-10 群に右室壁厚の有意な増大抑制が認められた [Table 53-54, Fig. 40]。

3. 右室長軸断面：収縮末期 (long axis: end-systolic)

Control 群、ARB-1 群ならびに ARB-10 群における 60 日後の右室壁増大率は、それぞれ $162.6 \pm 7.1\%$ 、 $135.5 \pm 5.4\%$ および $131.0 \pm 5.6\%$ であり、Control 群と比較して ARB-1 群ならびに ARB-10 群に右室壁厚の有意な増大抑制が認められた [Table 55-56, Fig. 41]。

4. 右室長軸断面：拡張末期(long axis: end-diastolic)

Control 群、ARB-1 群ならびに ARB-10 群における 60 日後の右室壁増大率は、

それぞれ $161.5 \pm 4.6\%$ 、 $143.5 \pm 6.1\%$ および $139.1 \pm 4.4\%$ であり、Control 群と比較して ARB-1 群ならびに ARB-10 群に右室壁厚の有意な増大抑制が認められた [Table 57-58, Fig. 42]。

第 6 項 心筋細胞径

Control 群、ARB-1 群ならびに ARB-10 群における右室心筋細胞径は、それぞれ $35.5 \pm 1.0\mu\text{m}$ 、 $30.0 \pm 0.5\mu\text{m}$ および $29.7 \pm 0.3\mu\text{m}$ であり、Control 群と比較して ARB-1 群ならびに ARB-10 群に心筋細胞径の有意な増大抑制が認められた [Table 59, Fig. 43]。

第 7 項 心筋細胞間線維組織面積

1. 心外膜側の線維組織面積

Control 群、ARB-1 群ならびに ARB-10 群における心外膜側の心筋細胞間線維組織面積は、それぞれ $3.11 \pm 0.35\%$ 、 $1.31 \pm 0.06\%$ および $1.13 \pm 0.15\%$ であり、Control 群と比較して ARB-1 群ならびに ARB-10 群に心外膜側の心筋間線維組織面積の有意な増大抑制が認められた [Table 60, Fig. 44]。

2. 心内膜側の線維組織面積

Control 群、ARB-1 群ならびに ARB-10 群における心内膜側の心筋細胞間線維組織面積は、それぞれ $3.02 \pm 0.40\%$ 、 $1.27 \pm 0.05\%$ および $1.08 \pm 0.21\%$ であり、Control 群と比較して ARB-1 群ならびに ARB-10 群に心内膜側の心筋間線維組

織面積の有意な増大抑制が認められた [Table 60, Fig. 44]。

第8項 血管周囲線維組織面積

1. 心外膜側の線維組織面積

Control 群、ARB-1 群ならびに ARB-10 群における心外膜側の血管周囲線維組織面積は、それぞれ $4.85 \pm 0.61\%$ 、 $2.80 \pm 0.22\%$ および $2.59 \pm 0.29\%$ であり、Control 群と比較して ARB-1 群ならびに ARB-10 群に心外膜側の血管周囲線維組織面積の有意な増大抑制が認められた [Table 61, Fig. 45]。

2. 心内膜側の線維組織面積

Control 群、ARB-1 群ならびに ARB-10 群における心内膜側の血管周囲線維組織面積は、それぞれ $6.13 \pm 0.41\%$ 、 $2.28 \pm 0.13\%$ および $3.05 \pm 0.49\%$ であり、Control 群と比較して ARB-1 群ならびに ARB-10 群に心内膜側の血管線維組織面積の有意な増大抑制が認められた [Table 61, Fig. 45]。

第3節 小 括

第III章において ARB 投与により右室心筋リモデリング抑制効果が認められたことから、本章では ARB 投与量の相違により右室心筋リモデリング抑制効果の差異について検討を行った。

VHS、CTR、FS ならびに EF ともに ARB 群-1 と ARB-10 群との間に有意な変化は認められなかった。さらに ARB 群-1 と ARB-10 群の右室壁厚、心筋細胞

径ならびに線維組織面積の増大は、同程度の抑制が認められた。

これらのことから、1mg/kg と 10mg/kg の ARB 投与では右室心筋リモデリング抑制効果の程度に差はなく、1mg/kg の ARB によりイヌの右室心筋リモデリング抑制効果が得られることが確認された。

第V章 考察

心臓に対する負荷の増大によって、心筋細胞は単位心筋あたりの壁ストレスを軽減するために肥大し、加えて心臓の壁強度を上昇させるために線維組織などの細胞外マトリックスの増加が生じる。これらの負荷に対する適応現象として生じる一連の変化は、心筋のリモデリングと呼ばれている。病態初期において重要な役割を果たす心筋リモデリングも、過度の進行によって心室のコンプライアンスの低下を招来し、心室の拡張障害を生じさせる。また、長期間の負荷による心筋の収縮機能の低下により、心臓は心拍出量を維持するために拡大するが、その結果としてさらなる壁ストレスの増大という悪循環を招来し、最終的には心不全に移行する。したがって、心疾患において心筋リモデリング抑制などの臓器を保護することは、内科的治療を実施する上で必要不可欠な要素となっている。

小動物に対する心疾患の内科的治療には、ジギタリスなどの強心薬、フロセミドなどの利尿薬ならびに ACEI などの血管拡張薬などが幅広く用いられている。ジギタリスは迷走神経刺激により心拍数減少を招来し、拡張期容積を増大することによって心筋の収縮力を増大させ、心拍出量を維持する。利尿薬は過剰な水分を排除することにより、さらに ACEI は末梢血管を拡張させることにより前負荷ならびに後負荷を軽減して、心機能を改善する。また、ACEI には

ANGII 産生を抑制することによる心筋リモデリング抑制に対する有効性が、ラットなどで報告されていたことから[7,22,45,46,80]、イヌやネコなどにおいても ACEI の臓器保護作用が期待されこれまで頻繁に使用されてきた。しかしながら、ヒトやイヌでは chymase による ANGII 産生経路が認められ[63]、さらにイヌの心室における ANGII 産生は chymase によるものが多いことが報告されたことから[2,16]、近年ではイヌに対する ACEI の心筋リモデリング抑制効果は疑問視されている。現在、小動物領域においては、心疾患治療において重要とされている臓器保護に対して、明確な有効性が認められている薬剤は報告されていない。

小動物の先天性心疾患において多く認められる肺動脈狭窄症（PS）ならびに大動脈狭窄症（AS）などの流出路障害性疾患は[5]、圧負荷により顕著な心肥大を生じる心疾患である。これらの心疾患に対しては、ジゴキシン等の強心薬は、圧較差の増大を招来する可能性があり、その使用には否定的な意見が多い。また、フロセミドのような利尿薬は、循環血流量減少に伴う血圧低下を、ACEI などの血管拡張薬も、降圧作用による拍出量の低下を招来し、症状を悪化させる可能性があることから、使用には細心の注意が必要であるとされている。PS に対しては近年、内科的治療の 1 つであるバルーン弁口拡大術の安全性ならびに有用性が報告され[4,6,74]、PS 治療の第一選択として、多くの施設で実施さ

れるようになった。しかしながら、本邦における PS 好発犬種は小型犬が多く、バルーン弁口拡大術の適応が困難な場合が多い。また、バルーンによる治療では負荷を軽減することは可能であるが、完全に負荷を解除することは困難であり、術後も心臓に対する負荷は残存する。さらに AS に関しては、バルーンによる拡張部位の再狭窄が重大な問題となっており[14,91]、ほとんど実施されていないのが現状である。PS ならびに AS は無処置のまま経過すると、加齢に伴い不整脈による突然死のリスクが高くなることが報告されている[21,38]。肥大した心筋では酸素消費量が増大するのに対して、間質の線維化により小動脈のコンプライアンスは低下するため、心筋は虚血状態に陥り不整脈を引き起こす。ヒトにおいても高血圧症により心肥大を呈した患者には不整脈による突然死が多いことが知られており、心筋リモデリングを抑制することは、不整脈の予防にも効果があることから、臓器保護に有効な薬剤の登場が期待されている。

近年開発された ARB は、ANG II の生理作用を受容体レベルにおいて遮断する薬剤であることから、イヌなどの chymase による ANG II 産生経路を有する動物においても心筋リモデリング抑制作用が認められると考えられる。また、ARB は ACEI と同様に血管拡張作用を有しているが、有効的な治療薬のない流出路障害性疾患に対しても、心筋リモデリング抑制という観点から考えれば、その効果は十分に期待できる。

医学領域においては、ほとんどの心疾患に対して日常的に体外循環による外科的根治術が行われている。しかしながら、獣医学領域における外科的治療は、安全性、施設ならびに費用などに大きな問題があり、根治手術は動脈管開存症などの一部の疾患に限られている。このように内科的維持療法が主体である獣医学領域においては、長期の心負荷による心臓への障害を軽減する治療を行うことは、重要な意味を持つ。そこで今回、イヌの心臓における右室肥大と右室心筋内 ANG II 産生酵素活性との関連および ACEI ならびに ARB の右室心筋リモデリング抑制効果について検討を行った。

本研究では、肺動脈を狭窄することにより右室肥大の作製を試みた。その結果、右室壁は肺動脈狭窄作製から 60 日までは急激に、60 日から 180 日までは緩徐に肥大した。しかしながら、右室壁肥大に伴う血液 RAA 系の変化は認められなかった。心不全の末期では、循環血液量の減少から血液 RAA 系の活性亢進が生じるが、代償期の心不全においては血液 RAA 系の変化は認められないと報告されている[66]。今回、右室肥大を作製したイヌは、右心不全を示唆する頸静脈拍動あるいは後大静脈拡張などの兆候は観察されていない。このため血液 RAA 系に変化が生じなかったと考えられた。

一方、右室心筋中の ACE 活性は、15 日で上昇した後、60 日では低下し、180 日目において再び上昇するという二峰性の変化が認められた。また、右室心筋

中の chymase 活性は 60 日まで変動しなかったが、180 日後には上昇が認められた。これらのことから、初期の右室肥大には心筋内 ACE が関与していることが考えられた。また、180 日では右室心筋内 ACE ならびに chymase 活性は共に有意に上昇していることから、長期的な右心負荷時においては両酵素が右室心筋リモデリングに関与していることが示唆された。

心筋リモデリングに対する心筋内の ACE ならびに chymase 活性の変化については、ハムスターを用いた実験においても報告されている。心筋症ハムスターを用いた実験では、心筋細胞死ならびに残存心筋の代償性肥大や線維化が生じる時期には、chymase 活性が上昇するが ACE 活性は変化していない。病態がさらに進行した心不全期では ACE 活性も上昇している[73]。心筋梗塞モデルハムスターの実験では、直後には ACE ならびに chymase 活性ともに上昇しているが、時間の経過とともに ACE 活性はコントロール群との間に有意差が認められないまでに低下するにもかかわらず、chymase 活性は高いレベルを維持している[35]。また、Li らの行った圧負荷モデルハムスターを用いた報告では、ACE 活性ならびに chymase 活性ともに初期から上昇しているが、chymase 活性が初期から高値を維持したままであるのに対し、ACE 活性は時間の経過とともにさらに上昇している[44]。本実験結果を含め、これらの報告における心筋リモデリング進展に伴う ACE ならびに chymase 活性の変化には一定の傾向が認められ

ない。この原因としては、心筋症、心筋梗塞ならびに圧負荷などの異なった供試モデルを用いていることが考えられる。また、本実験と同様に圧負荷モデルを用いた実験と比較しても、ANGII酵素活性の変化には相違が認められる。しかしながら、本実験は低圧系である右室に関する検討であるのに対し、Liらは高圧系である左室に関する検討である。さらに我々は供試動物としてイヌを使用しているのに対して、Liらはハムスターを用いている。これらの疾患モデルの相違、右室と左室に対する負荷ならびに動物種の相違によって、ANGII産生酵素活性に変化が生じる可能性が示唆された。

今回の実験において、肺動脈の狭窄により生じる右室肥大の初期には、右室心筋内 ACE 活性が上昇していることが明らかとなった。ACEI は ACE からの ANGII 産生を阻害するため、初期には右室心筋リモデリング抑制効果が期待される。また、ARB は受容体に作用するため ANGII 産生経路に関係なく、右室心筋リモデリング抑制効果が期待される。そこで、右室肥大モデルに対して ACEI ならびに ARB の投与を行い、両薬物の右室心筋リモデリング抑制効果について検討を行った。

その結果、VHS は Sham 群と比較して PS 群ならびに ACEI 群において有意な増大が、CTR は ACEI 群と比較して PS 群において有意な増大が観察された。しかしながら、各群の心陰影の変化には一定の傾向は認められなかった。通常、

圧負荷の加わった心臓は求心性肥大を呈することから、初期に心拡大は見られないが、病態が進行し右心不全を呈する状態では心室の拡張が生じ心陰影の拡大が明瞭になる。今回の右室肥大モデルは右心不全に至っていないことから、心陰影の変化に一定の傾向が認められなかったと考えられた。

右室心筋リモデリング進展による心機能への影響を、FS ならびに EF を指標として検討を行った。その結果、FS ならびに EF は、PS 群、ACEI 群ならびに ARB 群において 7 日目に低下し、その後、回復するといった変化が認められた。7 日目の心機能の低下は、右室肥大を作製した 3 群ともに観察されていることから、この変化は肺動脈狭窄による急激な負荷により生じたものであると考えられた。また、各群の 60 日目の FS および EF には有意差は認められず、ACEI ならびに ARB の心機能に対する影響は見られなかった。心機能は、心肥大進行に伴い低下することが報告されている[71]。しかしながら、代償期にある肥大では、心機能は維持される。各群ともに心機能の低下が認められなかったことは、本実験モデルが代償期の心肥大であることに起因すると考えられた。

今回の実験では、肺動脈を狭窄させ圧負荷を加えることによって右室肥大を作製しているが、心肥大が形成される過程には、いくつかの機序が報告されている。心筋細胞は胎児期には活発に分裂増殖を行っているが、出生後は速やかに分裂能を喪失する。したがって心肥大は、心筋細胞の増加に起因するもので

はなく、心筋蛋白生合成の亢進により、筋原線維内のミオシンフィラメントならびにアクチンフィラメントを増加させることによって生じる。心筋蛋白の生合成を亢進させ心肥大を生じさせる例としては、血行動態による機械的刺激が挙げられる。ネコの心筋培養細胞をシリコン膜上で伸展させた場合、心筋細胞内の RNA ならびに蛋白の生合成が亢進すること[48]、あるいはラットの培養心筋細胞に伸展刺激を加えることによって、細胞増殖や分化の調節に関与する遺伝子である c-fos の mRNA 発現が増加することが報告されている[41]。これらの成績は神経体液性因子の影響を受けない培養心筋における実験であり、単なる機械的刺激によっても、心肥大が誘発されることを示している。

また、機械的刺激が神経体液性因子の分泌を促進し、心肥大を生じさせることも報告されている。イヌに対して血圧を上昇させない程度の微量のノルエピネフリンを投与した場合、心肥大が発症することから[42]、ノルエピネフリンなどのカテコラミンも、心肥大の成因に関与する一つの因子であると考えられている。さらに、心筋細胞に伸展刺激を加えると、RA 系が活性化され、AT1 受容体を介して肥大が促進することが報告されている[68]。また、ラット圧負荷モデルに対して、左室収縮期圧を低下させない程度の ACEI を慢性投与した際にも、心肥大の抑制が認められること [92]、あるいは ARB を添加した心筋細胞に伸展刺激を加えることによって、c-fos の発現ならびに蛋白生合成の亢進が、両

者共に 50%以上抑制されることなどから[98]、心肥大の形成に ANGII が関与していることが報告されている。機械的刺激は心肥大形成の一次的な要因であるが、二次的に ANGII などの血管作動物質の産生を亢進させ、心肥大を生じさせる。

今回、右室壁厚の計測において、PS 群、ACEI 群ならびに ARB 群ともにモデル作製後 7 日目から右室増大が観察され、60 日目の右室壁厚は Sham 群と比較して 3 群ともに有意な増大が認められた。しかしながら、ARB 群の右室壁の肥大は 30 日目以降ほとんど認められなかったのに対し、PS 群ならびに ACEI 群の右室壁は、60 日目まで、ほぼ一定の割合で肥大が認められた。60 日目の右室壁厚の比較では、ARB 群と比較して PS 群ならびに ACEI 群の右室壁厚は有意に増大した。また、組織切片による右室の心筋細胞径の計測においても、ARB 群と比較して、PS 群ならびに ACEI 群の心筋細胞径は有意な増大が認められた。ARB 群において右室壁ならびに心筋細胞の肥大抑制が認められたことは、ANG II の受容体への結合を阻害したことに起因すると考えられた。また、ANG II の作用を受容体レベルにおいて遮断している ARB 群において、Sham 群と比較して有意な右室壁厚の肥大が認められたことは、機械的刺激が原因であると考えられた。

心筋間線維組織および血管周囲線維組織面積の計測では、Sham 群と ARB 群

との間には有意差が認められなかったのに対して、PS 群ならびに ACEI 群において有意な増大が認められた。ANG II は線維芽細胞ならびに平滑筋細胞の分裂促進作用を有する platelet derived growth factor (PDGF) などの細胞増殖因子の産生を増加させる作用[32]、あるいは Gi 蛋白を介して MAP キナーゼの活性を上昇させ、線維組織などの細胞外基質を増加させることが知られている[97]。ARB 群において線維組織の増大抑制が認められたことは、ARB により ANG II 作用が阻害されたことに起因すると考えられた。

血液中の RAA 系の測定では、ACEI 群において血液中の ACE 活性の低下ならびに ANG I 濃度の上昇、ARB 群において血液中の PRA 活性、ANG I 濃度ならびに ANG II 濃度の上昇が認められた。ACEI 群における ACE 活性の低下は、ACEI による ACE 阻害の影響であり、ANG I 濃度の上昇は ACE 活性の低下により ANG I から ANG II への変換がスムーズに行われなかった結果であると考えられた。また、ARB 投与により PRA 活性ならびに ANG II 濃度が上昇することが報告されており[49]、ARB 群における RA 系の変化は、ANG II 受容体拮抗を阻害したことによりフィードバック機構が作動したものと考えられた。血液 RAA 系のこれらの変化は、ACEI ならびに ARB の両薬剤が血液中へ十分に吸収されていたことを示しており、薬剤吸収の相違により心筋リモデリング抑制効果に差が生じたものではないと考えられた。

右室心筋内の ACE ならびに chymase 活性の測定では、PS 群と比較して ACEI 群において、右室心筋中の chymase 活性の上昇が認められた。また、ACEI 群の ACE 活性は PS 群と比較して低下する傾向が認められた。これらのことから、ACEI により ACE 活性が抑制された場合、ANG II 産生の代替経路として chymase 活性の亢進が生じると考えられる。今回は心筋内の ANG II 濃度の測定は行っていないことから、心筋内 ANG II 産生酵素活性の亢進により、ANG II 産生が増加することは確認していない。しかしながら、ACEI に見られなかった心筋リモデリング抑制効果が、ARB では認められていることから、ACEI 群では chymase からの ANG II 産生が亢進していると考えられる。本実験において形態学的ならびに組織学的にも ACEI の心筋リモデリング抑制が認められなかったことは、イヌの心臓では chymase による ANG II 産生経路が存在することに起因すると考えられた。

以上の実験により、ARB に心筋リモデリング抑制効果が認められたことから、ついで ARB 投与量の相違による心筋リモデリング抑制効果について検討を行った。その結果、ARB-1 群ならびに ARB-10 群の右室壁厚、心筋細胞径ならびに線維組織面積の増大は、Control 群と比較して同程度の抑制が認められた。これらの結果は、今回実験に使用したカンデサルタン シレキセチル (TCV-116) を用いたラットの実験と類似する点が多い。Obayashi らの、ラットの圧負荷モデ

ルを用いた実験においては、0.3mg/kg ならびに 3mg/kg の TCV-116 投与では、拡張末期における左室壁の肥大抑制効果に差は認められなかったと報告している[59,60]。Yamazaki らは、ラットの容量負荷モデルに対する 0.1mg/kg と 1mg/kg の TCV-116 投与では、左室重量は同程度の減少が認められたとしている[96]。Kojima らは高血圧自然発症ラットを用いた実験において、1mg/kg と 10mg/kg の TCV-116 投与では、心室中隔ならびに左室壁厚は同程度の抑制が、左室線維は 1mg/kg で抑制されたとしている[40]。また、Kim らの、高血圧自然発症ラットに対する TCV-116 投与では、左室における線維組織増殖に関わる fibronectin や collagen などの遺伝子発現は 0.1mg/kg では抑制されないが、1mg/kg と 10mg/kg では同様に抑制されたと報告している[56]。これらの報告では 1mg/kg 以上の TCV - 116 では、心肥大ならびに線維化ともに抑制が認められている。本実験においても、1mg/kg ならびに 10 mg/kg の ARB の投与によって、右室心筋リモデリング抑制効果に差は認められなかった。このことから、イヌにおいては 1mg/kg の ARB により右室心筋リモデリング抑制効果が得られることが確認された。

今回の実験により、右室心筋内 ANGII 活性の亢進が生じることが認められたが、心肥大や線維化作用を有する AT1 受容体も負荷により変化が生じることが報告されている。ラットの圧負荷モデルにおいて、モデル作製 3 日後[1]ならび

に2週間後[20]にAT1受容体の密度の上昇が認められている。また、イヌの容量負荷モデル対しACEIを投与した場合、AT1受容体のm-RNAのアップレギュレーションが惹起されることも報告されている[15]。本実験ではAT1受容体に関して検討を行っていないが、ARBはAT1受容体自体を阻害することから、受容体のアップレギュレーションが生じた場合においても、右室心筋リモデリング抑制効果が期待されると考える。

本研究においてARBによる右室肥大ならびに線維化抑制などの右室心筋リモデリング抑制効果が認められた。また、右室心筋内ANGII活性の変化からも、ARBの右室心筋リモデリング抑制効果が確認された。ARBの血管拡張作用はACEIと同程度であることが報告されており[52,57]、ARBにはACEIと同様な前負荷ならびに後負荷軽減作用があると推察されることから、ARBは心筋リモデリング抑制作用と心負荷軽減作用を併せ持つと考えられる。現在、獣医学領域においては臓器保護ならびに流出路障害性疾患に対する有効的な薬剤が無く、その開発が望まれている。今回、ARBにイヌの心筋リモデリング抑制作用が立証されたことは、今後の獣医領域における心疾患の内科的治療に対して、多大な示唆を提供するものと考えられた。

第VI章 結語

イヌの右室肥大モデルを用いて、右室心筋リモデリングの機序および ACEI ならびに ARB の右室心筋リモデリング抑制効果を検討した結果、以下の知見が得られた。

1. 右室肥大初期には右室心筋内 ACE 活性のみが上昇していることから、右室心肥大初期には右室心筋内 ACE により産生された ANGII が関与していることが示唆された。また、180 日時点では右室心筋内 ACE ならびに chymase 活性の上昇が認められていることから、長期にわたる右心負荷時には、両 ANGII 産生酵素により産生された ANGII が右室心筋リモデリングに関与すると考えられた。

2. ACEI 投与により右室心筋内 chymase 活性の上昇が認められたことから、ACE からの ANGII 産生が抑制された場合には、chymase による ANGII 産生が亢進し、右室心筋リモデリングを進展させると考えられた。

3. カンデサルタンには右室壁厚増大、心筋細胞肥大ならびに線維組織の増殖を抑制する作用が認められたが、エナラプリルにはその効果は観察されなかつ

た。このことから、イヌの右室心筋リモデリング抑制に対してカンデサルタンは有効的な薬物であることが確認された。

4. イヌの右室心筋リモデリング抑制に対しては、1mg/kg のカンデサルタンにより効果が得られることが確認された。

謝辞

稿を終えるにあたり、終始懇切なる御指導、御協力を賜りました、麻布大学獣医学部外科学第一研究室、若尾義人教授、渡辺俊文助教授、藤井洋子助手、薬理学研究室、折戸謙介講師、東京女子医科大学、実験動物中央施設、金井孝夫講師に深甚なる謝意を表します。また、論文の御校閲を賜りました麻布大学獣医学部薬理学研究室、赤堀文昭教授、内科学研究室、山田隆紹教授、生物総合科学研究所、代田欣二教授に喪心から感謝致します。さらに、本研究を遂行するにあたりご協力頂きました長村香里氏、三坂征嗣氏、山部剛司氏ならびに外科学第一研究室生の諸氏に感謝いたします。

参考文献

1. Akers, W. S., Cross, A., Speth, R., Dwoskin, L. P. and Cassis, L. A. 2000. Renin-angiotensin system and sympathetic nervous system in cardiac pressure overload. *Am J Physiol.* 279: H2797-2806.
2. Balcells, E., Meng, Q. C., Hagemn, G. R., Palmar, R. W., Durand, J. N. and Dell'Italia, L. J. 1996. Angiotensin II formation in dog heart is mediated by different pathway in vivo and in vitro. *Am J Physiol.* 271: H417-H421.
3. Balcells, E., Meng, Q. C., Johnson, W. H. Jr., Oparil, S. and Dell'Italia, L. J. 1997. Angiotensin II formation from ACE and chymase in human and animal hearts: methods and species considerations. *Am J Physiol.* 273: H1769-H1774.
4. Bright, J. M., Jennings, J., Toal, R. and Hood, M. E. 1987. Percutaneous balloon valvuloplasty for treatment of pulmonic stenosis in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 191: 995-996.
5. Buchanan, J. W. 1992. Causes and prevalence of cardiovascular disease. *Current veterinary therapy XI*, W. B. Saunders, Philadelphia.
6. Bussadri, C., DeMadron, E., Santilli, R. A. and Borgarelli, M. 2001. Balloon valvuloplasty in 30 dogs with pulmonic stenosis: Effect of valve morphology and annular size on initial and 1-year outcome. *J. Vet. Intern. Med.* 15: 553-558.
7. Cadilhac, M. and Giudicelli, J. F. 1986. Myocardial and vascular effects of perindopril, a new converting enzyme inhibitor, during hypertension development in spontaneously hypertensive Rats. *Arch int Pharmacodyn.* 284: 114-126.
8. Campbell, D. 1987. Circulating and tissue angiotensin systems. *J Clin Invest.* 79: 1-6.
9. Chaki, S. S. and Inagami, T. 1992. A newly found angiotensin II receptor subtype mediates cyclin GMP formation in differentiated neuro-2A cells. *Eur J Pharmacol.* 225: 355-356.

10. Cornish, K. G., Joyner, W. L. and Gilmore, J. P. 1979. Direct evidence for the presence of a different converting enzyme in the hamster cheek pouch. *Circ Res.* 44: 540-544.
11. Cornish, K. G., Joyner, W. L. and Gilmore, J. P. 1979. Evidence for the conversion of angiotensin I to angiotensin II by the coronary microcirculation. *Blood Vessels.* 16: 241-246.
12. Danser, A. H. J. 1996. Local rennin-angiotensin systems. *Mol Cell Biochem.* 157: 211-216.
13. De Gasparo, M., Husain, A., Alexander, W., Catt, K. J., Chiu, A. T., Drew, M., Goodfriend, T., Harding, J. W., Inagami, T. and Timmermans, P. B. M. W. M. 1995. Proposed update of angiotensin receptor nomenclature. *Hypertension.* 25: 924-927
14. DeLellis, L. A., Thomas, W. P. and Pion, P. D. 1993. Balloon dilation of congenital subaortic stenosis in the dog. *J Vet Intern Med.* 7: 153-162.
15. Dell'Italia, L. J., Balcells, E., Meng, Q. C. Su, X., Schultz, D., Bishop, S. P., Machida, N., Ingrid, M., Straeter-Knowlen, Hankes, G. H., Dillon, R., Cartee, R. E. and Oparil, S. 1997. Volume-overload cardiac hypertrophy is unaffected by ACE inhibitor treatment in dogs. *Am J Physiol.* 273: H961-H970.
16. Dell'Italia, L. J., Meng, Q. C., Balcells, E., Straeter-Knowlen, I. M., Hankes, G. H., Dillon, R., Cartee, R. E., Orr, R., Bishop, S. P., Oparil, S. and Terry Elton, S. 1995. Increased ACE and chymase-like activity in cardiac tissue of dogs with chronic mitral regurgitation. *Am J Physiol.* 269: H2065-H2073.
17. Dzau, V. J. 1986. Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertension.* 8: 553-559.
18. Dzau, V. J. 1988. Circulation versus local rennin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *Circulation.* 77: I4-I13.
19. Ettinger, S. J., Benitz, A. M., Ericsson, G. F., Cifelli, S., Jernigan, A. D., Longhofer, S. L., Trimboli, W. and Hanson, P. D. 1998. Effect of enalapril maleate on survival of

- dogs with naturally acquired heart failure. *J Am Vet Med Assoc.* 213: 1573-1577.
20. Everett, A. D., Tufro-Mcreddie, A., Fisher, A. and Gomez, R. A. 1994. Angiotensin receptor regulates cardiac hypertrophy and transforming growth factor- β 1 expression. *Hypertension.* 23: 587-592.
 21. Fingland, R. B., Bonagura, J. D. and Myer, C. W. 1986. Pulmonic stenosis in the dog: 29cases(1975-1984). *J Am Vet Med Assoc.* 189: 218-226.
 22. Freslon, J. L. and Giudicelli, J. F. 1983. Compared myocardial and vascular effects of captopril and dihydralazine during hypertension development in spontaneously hypertensive rats. *Brit J Pharmacol.* 80: 533-543
 23. Gotoh, M., Mizuno, K., Hashimoto, S., Kunii, N. and Fukuchi, S. 1985. The acute effects of the new angiotensin I-converting enzyme inhibitor, enalapril maleate, on blood pressure, plasma renin, aldosterone and kinins in hypertensive patients. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi.* 20: 619-29.
 24. Hanson, S. R., Powell, J. S., Dodson, T., Lumsden, A., Kelly, A. B., Anderson, J. S., Clowes, A. W. and Harker, L. A. 1991. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition with cilazapril on intimal hyperplasia in injured arteries and vasvular grafts in the baboon. *Hypertension.* 18: II70-II76.
 25. Himeno, H., Crawford, D. C., Hosoi, M., Chobanian, A. V. and Brecher, P. 1994. Angiotensin II alters aortic fibronectin independently of hypertension. *Hypertension.* 23: 823-826.
 26. Hirakata, H., Fouad-Tarazi, F. M., Bumpus, F. M., Healy, B., Husain, A., Urata, H. and Kumagai, H. 1990. Angiotensins and the failing heart. Enhanced positive inotropic response to angiotensin I in cardiomyopathic hamster heart in the presence of captopril. *Circ Res.* 66: 891-899.
 27. Hoit, B. D., Shao, Y., Kinoshita, A., Gabel, M., Husain, A. and Walsh, R. A. 1995. Effects of angiotensin II generated by an angiotensin converting enzyme-independent pathway on left ventricular performance in the conscious baboon. *J Clin Invest.* 95: 1519-1527.

28. Horiuchi, M., Akishita, M., Dzau, V. J. 1999. Recent progress in angiotensin II type2 receptor research in the cardiovascular system. *Circulation*. 33: 613-621.
29. Horiuchi, M., Fujimura, K., Terashima, T. and Iso, T. 1982. Method for determination of angiotensin-converting enzyme activity in blood and tissue by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr*. 233: 123-130.
30. Horiuchi, M., Hamai, M., Cui, T., Iwai, M. and Minokoshi, Y. 1999. Cross talk between angiotensin II type1 and type2 receptors: cellular mechanism of angiotensin type2 receptor-mediated cell growth inhibition. *Hypertens Res*. 22: 67-74.
31. 石村美祐、茶谷文雄、佐藤秀蔵. 1996. TCV-116 の 10 ヶ月齢ビーグル犬における 4 週間経口投与毒性試験. *Jpn Pharmacol Ther*. 24: S805-S821.
32. Itoh, H., Mukoyama, M., Pratt, R. E., Gibbons, G. H. and Dzau, V. J. 1993. Multiple autocrine growth factors modulate vascular smooth muscle cell growth response to angiotensin II. *J Clin Invest*. 91: 2268-2274.
33. Janiak, P., Pillon, A., Prost, J. F. and Vilaine, J. 1992. Role of angiotensin subtype2 receptor in neointima formation after vascular injury. *Hypertension*. 20: 737-745.
34. Jin, D., Takai, S., Yamada, M., Sakaguchi, M. and Miyazaki, M. 2000. The functional ratio of chymase and angiotensin converting enzyme in angiotensin I-induced vascular contraction in monkeys, dogs and rats. *Jpn J Pharmacol*. 84: 449-454.
35. Jin, D., Takai, S., Yamada, M., Sakaguchi, M., Yao, Y. and Miyazaki, M. 2001. Possible roles of cardiac chymase after myocardial infarction in hamster hearts. *Jpn J Pharmacol*. 86: 203-214.
36. Kambayashi, Y., Bardhan, S., Takahashi, K., Tsuzuki, S., Inui, H., Hamakubo, T. and Inagami, T. 1993. Molecular cloning of a novel angiotensin II receptor isoform involved in phosphotyrosine phosphatase inhibition. *J Biol Chem*. 268: 24543-24544.

37. Kato, H., Suzuki, H., Tajima, S., Ogata, Y., Tominaga, T., Sato, A. and Saruta, T. 1991. Angiotensin II stimulates collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *J Hypertens.* 9: 17-22.
38. Kienle, R. D., Thomas, W. P. and Pion, P. D. 1994. The natural clinical History of canine congenital subaortic stenosis. *J Vet Intern Med.* 8: 423-431.
39. Kinoshita, A., Urata, H., Bumpus, F. M. and Husain, A. 1991. Multiple determinants for the high substrate specificity of an angiotensin II -forming chymase from human heart. *J Biol Chem.* 266: 19192-19197.
40. Kojima, K., Shiojima, I., Yamazaki, T., Komuro, I., Yunzeng, Z., Ying, W., Mizuno, T., Ueki, K., Tobe, K., Kadowaki, T., Nagai, R. and Yazaki, Y. 1994. Angiotensin II receptor antagonist TCV-116 induce regression of hypertensive left ventricular hypertrophy in vivo and inhibits the intracellular signaling pathway of stretch-mediated cardiomyocyte hypertrophy in vivo. *Circulation.* 89: 2204-2211.
41. Komuro, I., Katoh, Y., Kaida, T., Shibasaki, Y., Kurabayashi, Y., Hoh, E., Takaku, F. and Yazaki, Y. 1991. Mechanical loading stimulates cell hypertrophy and specific gene expression in cultured rat cardiac myocytes. *J Biol Chem.* 266: 1265-1268.
42. Laks, M. M., Morady, F. and Swan, H. J. C. 1973. Myocardial hypertrophy produced by chronic infusion of subhypertensive doses of norepinephrine in the dog. *Chest.* 64: 75-78.
43. Lechi, A., Covi, G., Capuzzo, M. G., Lechi, C., Minuz, P., Delva, P. and Scuro, L. A. 1983. A discrepancy between the effects of a single oral dose of captopril on blood pressure, plasma renin activity, and serum angiotensin-converting enzyme levels. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 11: 569-574.
44. Li, P., Chen, P., Wang, S. and Chen, L. 2002. Time-dependent expression of chymase and angiotensin converting enzyme in the hamster heart under pressure overload. *Hypertens Res.* 25: 757-762.
45. Linz, w. and Scholkens, B. A. 1992. A specific B2-bradykinin receptor antagonist HOE140 abolishes the antihypertrophic effect of ramipril. *Br J Pharmacol.* 105:

771-772.

46. Linz, W., Henning, R. and Scholkens, B. A. 1991. Role of angiotensin II receptor antagonism and converting enzyme inhibition in the progression and regression of cardiac hypertrophy in rats. *J Hypertens.* 9: S400-S401.
47. Lyall, F., Dornan, E. S., McQueen, J., Boswell, F. and Kelly, M. 1992. Angiotensin II increases proto-oncogene expression and phosphoinositide turnover in vascular smooth muscle cells via the angiotensin II AT1 receptor. *J Hypertens.* 10: 1463-1469.
48. Mann, D. L., Kent, R. L. and Cooper, G. 1989. Load regulation of the properties of adult feline cardiocyte: growth induction by cellular deformation. *Circ Res.* 64: 1079-1090.
49. 舩田謙二. 1996. アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (TCV-116) の心肥大抑制効果: 自然発症高血圧ラット (SHR)での検討. *J Nara Med Ass.* 47: 26-37.
50. MERCATOR Study Group. 1992. Does the new angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty? Results of the MERCATOR study. *Circulation.* 86: 100-110.
51. Miyazaki, M., Okunishi, H. and Okamura, T. 1987. Elevated vascular angiotensin converting enzyme in chronic two-kidney, one clip hypertension in the dog. *J Hypertens.* 5: 155-160.
52. Morton, J. J., Elisabeth C. Beattie, E. C. and MacPherson, F. 1992. Angiotensin II receptor antagonist losartan has persistent effects on blood pressure in the young spontaneously hypertensive rat: lack of relation to vascular structure. *J Vasc Res.* 29: 264-269.
53. Mukoyama, M., Nakajima, M., Horiuchi, M., Sasamura, H., Pratt, R. E. and Dzau, V. J. 1993. Expression cloning of type 2 angiotensin II receptor reveals a unique class of seven-transmembrane receptors. *J Biol Chem.* 268: 24539-24542.
54. Murphy, T. J., Alexander, R. W., Griendling, K. K., Runge, M. S. and Bernstein, K. E.

1991. Isolation of a cDNA encoding the vascular type-1 angiotensin II receptor. *Nature*. 351: 233-236.
55. Nakajima, M., Htchinson, H. G., fujinaga, M., Hayashida, W., Morishita, R., Zhang, L., Horiuchi, M., Pratt, R. E. and Dzau, V. J. 1995. The angiotensin II type2 (AT2) receptor antagonizes the growth effects of the AT1 receptor:gain-of-function study using gene transfer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 92: 10663-10667.
56. Nishikawa, K. 1998. Angiotensin AT1 receptor antagonism and protection against cardiovascular end-organ damage. *J Hum Hypertens*. 12: 301-309.
57. Nishikawa, K., Naka, T., Chatani, F. and Yoshimura, Y. 1997. Candesartan cilexetil: a review of its preclinical pharmacology. *J Hum Hypertens*. 11: S9-S17.
58. Noda, M., Shibouta, Y., Inada, Y., Ojima, M., Wada, T., Sanada, T., Kubo, K., Kohara, Y., Naka, T. and Nishikawa, K. 1993. Inhibition of rabbit aortic angiotensin II (AII) receptor by CV-11974, a new non-peptide AII antagonist. *Biochem Pharmacol*. 46: 311-318.
59. Obayashi, M. 1995. Attenuation of left ventricular hypertrophy by angiotensin II receptor antagonist in rats. *Bull Yamaguchi Med Sch*. 42: 81-86.
60. Obayashi, M., Yano, M., Kohno, M., Shigeki Kobayashi, S., Ymamoto, T., Ohkusa, T., Konishi, M. and Matsuzaki, M. 1999. Effect of angiotensin II receptor antagonism on vascular hypertrophy and aortic impedance in abdominal aortic-banded rat. *Am J Hypertens*. 12: 381-387.
61. Ohkubo, N., Matsubara, H., Nozawa, Y., Mori, Y., Murasawa, S., Kijima, K., Maruyama, K., Masaki, H., Tsutumi, Y., Shibazaki, Y., Iwasaka, T. and Inada, M. 1997. Angiotensin type 2 receptors are reexpressed by cardiac fibroblasts from failing myopathic hamster hearts and inhibit cell growth and fibrillar collagen metabolism. *Circulation*. 96: 3954-3962.
62. Okunishi, H., Miyazaki, M., Okamura, T. and Toda, N. 1987. Different distribution of two types of angiotensin II-generating enzymes in the aortic wall. *Biochem Biophys Res Commn*. 149: 1186-1192.

63. Okunishi, H., Miyazaki, M. and Toda, N. 1984. Evidence for a putatively new angiotensin II-generating enzyme in the vascular wall. *J Hypertens.* 2: 277-284.
64. Okunishi, H., Oka, Y., Shiota, N., Kawamoto, T., Song, K. and Miyazaki, M. 1993. Marked species difference in the vascular angiotensin II-forming pathways: humans versus rodents. *Jpn J Pharmacol.* 62: 207-210.
65. Powell, J. S., Clozel, J., Muller, R. K. M., Kuhn, H., Hefti, F., Hosang, M. and Baumgartner, H. R. 1989. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science.* 245: 186-188.
66. Ruzicka, M., Yuan, B., Harmsen, E. and Leenen, F. H. H. 1993. The renin-angiotensin system and volume overload-induced cardiac hypertrophy in rats; Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor versus angiotensin II receptor blocker. *circulation.* 87: 921-930.
67. Sadoshima, J. and Izumo, S. 1993. Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the AT1 receptor subtype. *Circ Res.* 73: 413-423.
68. Sadoshima, J., Xu, Y., Slayter, H. S. and Izumo, S. 1993. Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell.* 75: 977-984.
69. 佐倉康文、明貝俊彦、近藤正実、浜本貞男、堀之内 彰、野々山 孝. 1996. TCV-116 のビーグル犬における 52 週間経口投与毒性試験. *Jpn Pharmacol Ther.* 24: S845-S874.
70. Sasaki, D., Yamano, Y., Bardhan, S., Iwai, N., Murray, J. J., Hasegawa, M., Matsuda, Y. and Inagami, T. 1991. Cloning and expression of a complementary DNA encoding a bovine adrenal angiotensin II type-1 receptor. *Nature.* 351: 230-233.
71. Sernerri, G. G. N., Boddi, M., Cecioni, I., Vanni, S., Coppo, M., Papa, M. L., Bandinelli, B., Bertolozzi, L., Polidori, G., Toscano, T., Maccherini, M. and Modesti,

P. A. 2001. Cardiac angiotensin II formation in the clinical course of heart failure and its relationship with left ventricular function. *Circ Res.* 88: 961-968.

72. Shibouta, Y., Inada, Y., Ojima, M., Wada, T., Noda, M., Sanada, T., Kubo, K., Kohara, Y., Naka, T. and Nishikawa, K. 1993. Pharmacological profile of a highly potent and long-acting angiotensin II receptor antagonist, 2-ethoxyl-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl -4-yl]methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid (CV-11974), and its prodrug, (±)-1- (cyclohexyloxycarbonyl-oxy)-ethyl 2-ethoxyl-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl]methyl] -1H-benzimidazole-7-carboxylate. *J Pharmacol Exp Ther.* 266: 114-120.
73. Shiota, N., Fukamizu, A., Takai, S., Okunishi, H., Murakami, K. and Miyazaki, M. 1997. Activation of angiotensin II-forming chymase in the cardiomyopathic hamster heart. *J Hypertens.* 15: 431-440.
74. Sisson, D. D. and MacCoy, D. M. 1988. Treatment of congenital pulmonic stenosis in two dogs by balloon valvuloplasty. *J. Vet. Intern. Med.* 2: 92-99.
75. Stoll, M., Steckelings, U. M., Paul, M., Bottari, S. P., Metzger, R. and Unger, T. 1995. The angiotensin AT₂-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cell. *J Clin Invest.* 95: 651-657.
76. Suzuki, J., Matsubara, H., Urakami, M. and Inada, M. 1993. Rat angiotensin II(type1A) receptor mRNA regulation and subtype expression in myocardial growth and hypertrophy. *Circ Res.* 73: 439-447.
77. 高井真司、金 徳男、宮崎瑞夫. 1999. キマーゼの病態生理学的意義とその阻害薬の有用性. *Foria Pharmacol Jpn.* 114: 41-47.
78. Takai, S., Jin, D., Sakaguchi, M. and Miyazaki, M. 1999. Chymase-dependent angiotensin II formation in human vascular tissue. *Circulation.* 100: 654-658.
79. Takashi, S., Shiota, N., Jin, D. and Miyazaki, M. 1998. Functional role of chymase in angiotensin II formation in human vascular tissue. *J Cardiovasc Pharmacol.* 32: 826-833.

80. Takemori, E., Hasegawa, Y., Katahira, J., Nakao, K. and Inukai, T. 1991. Effect of benazepril hydrochloride on cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Arzeimittelforschung*. 41: 612-615.
81. Tamura, T., Said, S., Harris, J., Wenyan Lu, W., and Gerdes, A. M. 2000. Reverse remodeling of cardiac myocyte hypertrophy in hypertension and failure by targeting of the renin-angiotensin system. *Circulation*. 102: 253-259.
82. The COVE Study Group. 1995. Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the cooperative veterinary enalapril study group. *J Vet Intern Med*. 9: 243-252.
83. The IMPROVE Study Group. 1995. Acute and short-term hemodynamic, echocardiographic, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of the envasive multicenter prospective veterinary evaluation of enalapril study. *J Vet Intern Med*. 9: 234-242.
84. Trachte, G. J. and Lefer, A. M. 1979. Inotropic and vasoactive effects of the naturally occurring angiotensins in isolated cat cardiac muscle and coronary arteries. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 25: 419-427.
85. Unger, T., Azizi, M. and Belz, G. G. 2000. Blocking the tissue renin-angiotensin system: the future cornerstone of therapy. *J Hum Hypertens*. 14: S23-S31.
86. Unger, T., Gohlke, P., Paul, M. and Rettig, R. 1991. Tissue rennin-angiotensin systems: fact or fiction?. *J Cardiovasc Pharmacol*. 18: S20-S25.
87. Urata, H., Kinoshita, A., Perez, D. M., Misono, K.S., Bumpus, F. M., Graham, R. M. and Husain, A. 1991. Cloning of the gene and cDNA for human heart chymase. *J. Biol. Chem*. 266: 17173-17179.
88. Urata, H., Kinoshita, A., Misono, K. S., Bumpus, F. M. and Husain, A. 1990. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. *J Biol Chem*. 265: 22348-22357.
89. Urata, H., Nishimura, H. and Ganten, D. 1996. Chymase-dependent angiotensin II

forming systems in humans. *Am J Hypertens.* 9: 277-284.

90. Urata, T., Healy, B., Stewart, R. W., Bumpus, F. M. and Husain, A. 1990. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res.* 66: 883-890.
91. 若尾義人、井本雄太、陰山敏昭、渡辺俊文、水野昌子、鷺塚 章、森谷孝雄、石川亮吉、武藤 眞、鈴木立雄、高橋 貢、山本 博. 1995. ゴールデンレトリバー種にみられた大動脈狭窄症 3 例に対するバルーン弁口拡大術. *動物の循環器.* 28: 44-52.
92. Weinberg, E. O., Schoen, F. J., George, D., Kagaya, Y., Douglas, P. S., Litwin, S. E., Schunkert, H., Benedict, C. R. and Lorell, B. H. 1994. Angiotensin-converting enzyme inhibition prolongs survival and modifies the transition to heart failure in rats with pressure overload hypertrophy due to ascending aortic stenosis. *Circulation.* 90: 1410-1422.
93. Whitebread, S., Mele, M., Kamber, B. and De Gasparo, M. 1989. Preliminary biochemical characterization of two angiotensin II receptor subtypes. *Biochem Biophys Res Commun.* 163: 284-291.
94. Wiemer, G., Scholkens, B. A., Busse, R., Wagner, A., Heitsch, H. and Linz, W. 1993. The functional role of angiotensin II-subtype AT₂-receptors in endothelial cells and isolated ischemic rat hearts. *Pharm Pharmacol Lett.* 3: 24-27.
95. Wintroub, B. U., Schechter, N. M., Lazarus, G. S., Kaempfer, C. E. and Schwartz, L. B. 1984. Angiotensin I conversion by human and rat chymotryptic proteinases. *J Invest Dermatol.* 83: 336-339.
96. Yamakawa, H., Imamura, T., Matsuo, T., Onitsuka, H., Tsumori, Y., Kato, J., Kitamura, K., Koiwaya, Y. and Eto, T. 2000. Diastolic wall stress and ANGII in cardiac hypertrophy and gene expression induced by volume overload. *Am J Physiol.* 279: H2939-H2946.
97. Yamazaki, T. and Yazaki, Y. 1999. Role of Tissue angiotensin II in myocardial remodelling induced by mechanical stress. *J Hum Hypertens.* 1999; 13: S43-S47.

98. Yamazaki, T., Komuro, I., Kudoh, S., Zou, Y., Shiojima, I., Mizuno, T., Takano, H., Hiroi, Y., Ueki, K., Tobe, K., Kadowaki, T., Nagai, R. and Yazaki, Y. 1995. Angiotensin II partly mediates mechanical stress-induced cardiac hypertrophy. *Circ Res.* 77: 258-265.

Materials

Table 1

| 15days group | | | |
|--------------|--------|------------|-----|
| | age(m) | weight(kg) | sex |
| No.7 | 11.5 | 9.0 | ♀ |
| No.8 | 11.9 | 10.6 | ♂ |
| No.9 | 11.3 | 8.3 | ♀ |
| No.10 | 12.0 | 11.3 | ♂ |
| No.11 | 11.4 | 10.1 | ♀ |
| No.12 | 13.0 | 11.3 | ♂ |
| average | 11.9 | 10.1 | |
| mean±SE | 0.3 | 0.5 | |

| 180days group | | | |
|---------------|--------|------------|-----|
| | age(m) | weight(kg) | sex |
| No.19 | 15.4 | 8.6 | ♀ |
| No.20 | 13.4 | 10.0 | ♂ |
| No.21 | 15.5 | 8.4 | ♀ |
| No.22 | 12.0 | 10.3 | ♂ |
| No.23 | 15.3 | 8.2 | ♀ |
| No.24 | 15.9 | 9.4 | ♂ |
| average | 14.6 | 9.2 | |
| mean±SE | 0.6 | 0.4 | |

| Sham group | | | |
|------------|--------|------------|-----|
| | age(m) | weight(kg) | sex |
| No.01 | 8.8 | 8.4 | ♀ |
| No.02 | 15.3 | 9.2 | ♂ |
| No.03 | 12.1 | 9.3 | ♀ |
| No.04 | 11.8 | 9.9 | ♂ |
| No.05 | 12.0 | 9.5 | ♀ |
| No.06 | 15.6 | 10.1 | ♂ |
| average | 12.6 | 9.4 | |
| mean±SE | 1.0 | 0.2 | |

| 60days group | | | |
|--------------|--------|------------|-----|
| | age(m) | weight(kg) | sex |
| No.13 | 15.7 | 8.9 | ♀ |
| No.14 | 15.7 | 13.5 | ♂ |
| No.15 | 15.6 | 9.1 | ♀ |
| No.16 | 17.0 | 9.8 | ♂ |
| No.17 | 16.0 | 8.7 | ♀ |
| No.18 | 16.6 | 10.1 | ♂ |
| average | 16.1 | 10.0 | |
| mean±SE | 0.2 | 0.7 | |

**Table 3 Right ventricular wall thickness
short axis: end-systolic (%)**

| 15days group | | | | 60days group | | | | | |
|--------------|-------|-------|--------|--------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.7 | 100.0 | 105.4 | 142.9 | No.13 | 100.0 | 96.6 | 116.9 | 135.6 | 150.8 |
| No.8 | 100.0 | 107.8 | 137.3 | No.14 | 100.0 | 108.5 | | 150.8 | 183.1 |
| No.9 | 100.0 | 93.9 | 134.7 | No.15 | 100.0 | 123.1 | 146.2 | 155.8 | 165.4 |
| No.10 | 100.0 | 110.7 | 130.4 | No.16 | 100.0 | 101.7 | 120.7 | 134.5 | 139.7 |
| No.11 | 100.0 | 118.0 | 156.0 | No.17 | 100.0 | 100.0 | 118.2 | 179.5 | 190.9 |
| No.12 | 100.0 | 105.3 | 128.1 | No.18 | 100.0 | 130.6 | 171.4 | 181.6 | 206.1 |
| average | 100.0 | 106.8 | 138.2 | average | 100.0 | 110.1 | 134.7 | 156.3 | 172.7 |
| mean±SE | 0.0 | 3.2 | 4.1 | mean±SE | 0.0 | 5.6 | 10.6 | 8.4 | 10.3 |

| 180days group | | | | | | | | | | |
|---------------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | 90days | 120days | 150days | 180days | |
| No.19 | 100.0 | 107.4 | 151.9 | 168.5 | 164.8 | 177.8 | 187.0 | 181.5 | 177.8 | |
| No.20 | 100.0 | 114.3 | 130.2 | 134.9 | 133.3 | 134.9 | 139.7 | 142.9 | 144.4 | |
| No.21 | 100.0 | 105.2 | 124.1 | 132.8 | 144.8 | 155.2 | 153.4 | 151.7 | 155.2 | |
| No.22 | 100.0 | 112.1 | 148.3 | 150.0 | 163.8 | 169.0 | 165.5 | 169.0 | 177.6 | |
| No.23 | 100.0 | 106.5 | 160.9 | 169.6 | 178.3 | 187.0 | 191.3 | 193.5 | 191.3 | |
| No.24 | 100.0 | 114.8 | 157.4 | 161.1 | 161.1 | 164.8 | 166.7 | 170.4 | 170.4 | |
| average | 100.0 | 110.0 | 145.5 | 152.8 | 157.7 | 164.8 | 167.3 | 168.1 | 169.4 | |
| mean±SE | 0.0 | 1.7 | 6.1 | 6.6 | 6.5 | 7.4 | 8.0 | 7.6 | 6.9 | |

**Table 4 Right ventricular wall thickness
short axis: end-diastolic (mm)**

| Sham group | 15days group | | | | | 60days group | | | | | |
|------------|--------------|---------|--------|------|-------|--------------|--------|--------|-----|-----|-----|
| | 0day | 7days | 15days | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | | | |
| No.1 | 3.7 | No.7 | 4.1 | 5.0 | 6.2 | No.13 | 4.7 | 5.4 | 6.6 | 7.0 | 7.1 |
| No.2 | 3.7 | No.8 | 3.9 | 4.2 | 5.0 | No.14 | 5.7 | 5.2 | | 7.1 | 7.6 |
| No.3 | 4.4 | No.9 | 3.9 | 3.8 | 4.7 | No.15 | 4.4 | 5.4 | 5.7 | 6.2 | 6.6 |
| No.4 | 4.4 | No.10 | 3.9 | 4.9 | 6.2 | No.16 | 3.4 | 3.7 | 4.7 | 5.4 | 5.9 |
| No.5 | 4.2 | No.11 | 4.0 | 5.3 | 5.9 | No.17 | 3.5 | 3.9 | 4.4 | 5.9 | 6.4 |
| No.6 | 3.4 | No.12 | 4.1 | 4.6 | 5.5 | No.18 | 4.4 | 5.4 | 6.4 | 6.4 | 6.9 |
| average | 4.0 | average | 4.0 | 4.6 | 5.6 | average | 4.4 | 4.8 | 5.6 | 6.3 | 6.8 |
| mean±SE | 0.2 | mean±SE | 0.0 | 0.2 | 0.3 | mean±SE | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.3 | 0.2 |

| 180days group | | | | | | | | | | | |
|---------------|------|-------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|--|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | 90days | 120days | 150days | 180days | | |
| No.19 | 3.7 | 4.6 | 5.4 | 6.1 | 6.5 | 7.0 | 7.0 | 7.1 | 6.7 | | |
| No.20 | 5.2 | 5.7 | 6.3 | 6.4 | 6.4 | 6.5 | 6.6 | 6.8 | 7.0 | | |
| No.21 | 4.4 | 4.4 | 5.2 | 5.6 | 5.6 | 6.5 | 6.1 | 6.3 | 6.6 | | |
| No.22 | 4.9 | 5.5 | 6.8 | 7.0 | 7.1 | 7.1 | 7.4 | 7.6 | 7.6 | | |
| No.23 | 3.3 | 4.3 | 5.3 | 5.6 | 5.9 | 5.9 | 5.9 | 6.1 | 6.0 | | |
| No.24 | 3.9 | 4.7 | 5.3 | 5.7 | 5.7 | 6.0 | 5.9 | 6.2 | 6.3 | | |
| average | 4.2 | 4.9 | 5.7 | 6.1 | 6.2 | 6.5 | 6.5 | 6.7 | 6.7 | | |
| mean±SE | 0.3 | 0.2 | 0.3 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.2 | 0.2 | | |

**Table 5 Right ventricular wall thickness
short axis: end-diastolic (%)**

| 15days group | | | | 60days group | | | | | |
|--------------|-------|-------|--------|--------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.7 | 100.0 | 122.0 | 151.2 | No.13 | 100.0 | 114.9 | 140.4 | 148.9 | 151.1 |
| No.8 | 100.0 | 107.7 | 128.2 | No.14 | 100.0 | 91.2 | | 124.6 | 133.3 |
| No.9 | 100.0 | 97.4 | 120.5 | No.15 | 100.0 | 122.7 | 129.5 | 140.9 | 150.0 |
| No.10 | 100.0 | 125.6 | 159.0 | No.16 | 100.0 | 108.8 | 138.2 | 158.8 | 173.5 |
| No.11 | 100.0 | 132.5 | 147.5 | No.17 | 100.0 | 111.4 | 125.7 | 168.6 | 182.9 |
| No.12 | 100.0 | 112.2 | 134.1 | No.18 | 100.0 | 122.7 | 145.5 | 145.5 | 156.8 |
| average | 100.0 | 116.2 | 140.1 | average | 100.0 | 112.0 | 135.9 | 147.9 | 157.9 |
| mean±SE | 0.0 | 5.3 | 6.0 | mean±SE | 0.0 | 4.8 | 3.6 | 6.2 | 7.3 |

| 180days group | | | | | | | | | |
|---------------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | 90days | 120days | 150days | 180days |
| No.19 | 100.0 | 124.3 | 145.9 | 164.9 | 175.7 | 189.2 | 189.2 | 191.9 | 181.1 |
| No.20 | 100.0 | 109.6 | 121.2 | 123.1 | 123.1 | 125.0 | 126.9 | 130.8 | 134.6 |
| No.21 | 100.0 | 100.0 | 118.2 | 127.3 | 127.3 | 147.7 | 138.6 | 143.2 | 150.0 |
| No.22 | 100.0 | 112.2 | 138.8 | 142.9 | 144.9 | 144.9 | 151.0 | 155.1 | 155.1 |
| No.23 | 100.0 | 130.3 | 160.6 | 169.7 | 178.8 | 178.8 | 178.8 | 184.8 | 181.8 |
| No.24 | 100.0 | 120.5 | 135.9 | 146.2 | 146.2 | 153.8 | 151.3 | 159.0 | 161.5 |
| average | 100.0 | 116.2 | 136.8 | 145.7 | 149.3 | 156.6 | 156.0 | 160.8 | 160.7 |
| mean±SE | 0.0 | 4.5 | 6.4 | 7.8 | 9.6 | 9.6 | 9.7 | 9.6 | 7.5 |

**Table 6 Right ventricular wall thickness
long axis: end-systolic (mm)**

| Sham group | 15days group | | | | | 60days group | | | | | |
|------------|--------------|---------|--------|------|-------|--------------|--------|--------|-----|-----|------|
| | 0day | 7days | 15days | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | | | |
| No.1 | 5.2 | No.7 | 5.3 | 5.8 | 5.7 | No.13 | 4.7 | 5.9 | 7.1 | 8.6 | 8.4 |
| No.2 | 5.6 | No.8 | 5.1 | 5.2 | 6.7 | No.14 | 6.5 | 6.4 | | 9.9 | 10.3 |
| No.3 | 6.1 | No.9 | 4.7 | 4.6 | 6.3 | No.15 | 5.4 | 6.4 | 7.9 | 8.1 | 8.4 |
| No.4 | 5.9 | No.10 | 5.4 | 6.2 | 7.2 | No.16 | 6.2 | 6.6 | 7.1 | 7.8 | 8.6 |
| No.5 | 5.3 | No.11 | 4.9 | 5.2 | 7.4 | No.17 | 5.4 | 4.4 | 6.4 | 8.1 | 8.5 |
| No.6 | 5.6 | No.12 | 5.4 | 5.9 | 7.1 | No.18 | 5.4 | 6.5 | 8.5 | 9.4 | 10.1 |
| average | 5.6 | average | 5.1 | 5.5 | 7.0 | average | 5.6 | 6.0 | 7.4 | 8.7 | 9.1 |
| mean±SE | 0.1 | mean±SE | 0.1 | 0.2 | 0.2 | mean±SE | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.3 | 0.4 |

| 180days group | | | | | | | | | | |
|---------------|------|-------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | 90days | 120days | 150days | 180days | |
| No.19 | 5.6 | 6.3 | 8.3 | 8.4 | 8.8 | 9.9 | 10.0 | 10.0 | 9.0 | |
| No.20 | 5.9 | 7.5 | 7.9 | 8.5 | 8.4 | 8.6 | 8.6 | 8.6 | 9.0 | |
| No.21 | 5.9 | 5.8 | 7.2 | 7.6 | 8.5 | 8.6 | 8.9 | 8.9 | 9.0 | |
| No.22 | 5.8 | 6.2 | 8.4 | 8.3 | 9.4 | 9.4 | 9.5 | 9.8 | 10.2 | |
| No.23 | 4.5 | 4.7 | 7.4 | 8.0 | 8.4 | 8.7 | 8.9 | 9.2 | 9.1 | |
| No.24 | 5.4 | 6.2 | 8.1 | 8.4 | 8.4 | 8.8 | 8.9 | 9.0 | 9.1 | |
| average | 5.5 | 6.1 | 7.9 | 8.2 | 8.7 | 9.0 | 9.1 | 9.3 | 9.2 | |
| mean±SE | 0.2 | 0.4 | 0.2 | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | |

**Table 7 Right ventricular wall thickness
long axis: end-systolic (%)**

| 15days group | | | | 60days group | | | | | |
|--------------|-------|-------|--------|--------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.7 | 100.0 | 109.4 | 141.5 | No.13 | 100.0 | 125.5 | 151.1 | 183.0 | 178.7 |
| No.8 | 100.0 | 102.0 | 131.4 | No.14 | 100.0 | 98.5 | 0.0 | 152.3 | 158.5 |
| No.9 | 100.0 | 97.9 | 134.0 | No.15 | 100.0 | 118.5 | 146.3 | 150.0 | 155.6 |
| No.10 | 100.0 | 114.8 | 133.3 | No.16 | 100.0 | 106.5 | 114.5 | 125.8 | 138.7 |
| No.11 | 100.0 | 106.1 | 151.0 | No.17 | 100.0 | 81.5 | 118.5 | 150.0 | 157.4 |
| No.12 | 100.0 | 109.3 | 131.5 | No.18 | 100.0 | 120.4 | 157.4 | 174.1 | 187.0 |
| average | 100.0 | 106.6 | 137.1 | average | 100.0 | 108.5 | 114.6 | 155.9 | 162.6 |
| mean±SE | 0.0 | 2.5 | 3.2 | mean±SE | 0.0 | 6.7 | 8.8 | 8.3 | 7.1 |

| 180days group | | | | | | | | | |
|---------------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | 90days | 120days | 150days | 180days |
| No.19 | 100.0 | 112.5 | 148.2 | 150.0 | 157.1 | 176.8 | 178.6 | 178.6 | 160.7 |
| No.20 | 100.0 | 127.1 | 133.9 | 144.1 | 142.4 | 145.8 | 145.8 | 145.8 | 152.5 |
| No.21 | 100.0 | 98.3 | 122.0 | 128.8 | 144.1 | 145.8 | 150.8 | 150.8 | 152.5 |
| No.22 | 100.0 | 106.9 | 144.8 | 143.1 | 162.1 | 162.1 | 163.8 | 169.0 | 175.9 |
| No.23 | 100.0 | 104.4 | 164.4 | 177.8 | 186.7 | 193.3 | 197.8 | 204.4 | 202.2 |
| No.24 | 100.0 | 114.8 | 150.0 | 155.6 | 155.6 | 163.0 | 164.8 | 166.7 | 168.5 |
| average | 100.0 | 110.7 | 143.9 | 149.9 | 158.0 | 164.4 | 166.9 | 169.2 | 168.7 |
| mean±SE | 0.0 | 4.1 | 5.9 | 6.7 | 6.5 | 7.5 | 7.8 | 8.6 | 7.7 |

**Table 8 Right ventricular wall thickness
long axis: end-diastolic (mm)**

| Sham group | 15days group | | | | | 60days group | | | | | |
|------------|--------------|---------|--------|------|-------|--------------|--------|--------|-----|-----|-----|
| | 0day | 7days | 15days | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | | | |
| No.1 | 3.7 | No.7 | 4.2 | 4.9 | 6.2 | No.13 | 4.4 | 4.9 | 6.2 | 7.2 | 7.1 |
| No.2 | 3.9 | No.8 | 3.9 | 4.1 | 4.7 | No.14 | 5.7 | 5.4 | | 8.4 | 8.7 |
| No.3 | 4.7 | No.9 | 3.7 | 3.7 | 4.8 | No.15 | 4.7 | 5.2 | 6.6 | 6.4 | 6.9 |
| No.4 | 4.2 | No.10 | 3.9 | 4.9 | 6.2 | No.16 | 3.8 | 4.2 | 4.8 | 5.7 | 6.4 |
| No.5 | 4.2 | No.11 | 4.0 | 5.2 | 5.4 | No.17 | 3.7 | 3.9 | 4.8 | 6.6 | 6.6 |
| No.6 | 3.8 | No.12 | 3.9 | 4.4 | 5.4 | No.18 | 4.4 | 5.7 | 6.4 | 6.4 | 7.1 |
| average | 4.1 | average | 3.9 | 4.5 | 5.5 | average | 4.5 | 4.9 | 5.8 | 6.8 | 7.1 |
| mean±SE | 0.1 | mean±SE | 0.1 | 0.2 | 0.3 | mean±SE | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.3 |

| 180days group | | | | | | | | | | |
|---------------|------|-------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | 90days | 120days | 150days | 180days | |
| No.19 | 4.1 | 4.3 | 5.7 | 5.9 | 6.2 | 7.3 | 7.2 | 7.2 | 6.4 | |
| No.20 | 4.9 | 6.2 | 6.6 | 6.4 | 6.4 | 6.6 | 6.6 | 6.7 | 7.0 | |
| No.21 | 4.4 | 4.6 | 5.2 | 5.5 | 5.6 | 6.3 | 6.5 | 6.5 | 6.2 | |
| No.22 | 4.6 | 5.2 | 7.1 | 6.9 | 7.1 | 7.0 | 7.3 | 7.6 | 7.6 | |
| No.23 | 3.6 | 4.1 | 5.3 | 5.3 | 5.7 | 5.6 | 5.9 | 6.2 | 6.1 | |
| No.24 | 3.9 | 4.4 | 5.3 | 5.8 | 5.9 | 6.1 | 5.9 | 5.9 | 6.0 | |
| average | 4.3 | 4.8 | 5.9 | 6.0 | 6.2 | 6.5 | 6.6 | 6.7 | 6.6 | |
| mean±SE | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | |

**Table 9 Right ventricular wall thickness
long axis: end-diastolic (%)**

| 15days group | | | | 60days group | | | | | |
|--------------|-------|-------|--------|--------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.7 | 100.0 | 116.7 | 147.6 | No.13 | 100.0 | 111.4 | 140.9 | 163.6 | 161.4 |
| No.8 | 100.0 | 105.1 | 120.5 | No.14 | 100.0 | 94.7 | | 147.4 | 152.6 |
| No.9 | 100.0 | 100.0 | 129.7 | No.15 | 100.0 | 110.6 | 140.4 | 136.2 | 146.8 |
| No.10 | 100.0 | 125.6 | 159.0 | No.16 | 100.0 | 110.5 | 126.3 | 150.0 | 168.4 |
| No.11 | 100.0 | 130.0 | 135.0 | No.17 | 100.0 | 105.4 | 129.7 | 178.4 | 178.4 |
| No.12 | 100.0 | 112.8 | 138.5 | No.18 | 100.0 | 129.5 | 145.5 | 145.5 | 161.4 |
| average | 100.0 | 115.0 | 138.4 | average | 100.0 | 110.4 | 136.6 | 153.5 | 161.5 |
| mean±SE | 0.0 | 4.7 | 5.5 | mean±SE | 0.0 | 4.6 | 3.6 | 6.2 | 4.6 |

| 180days group | | | | | | | | | |
|---------------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | 90days | 120days | 150days | 180days |
| No.19 | 100.0 | 104.9 | 139.0 | 143.9 | 151.2 | 178.0 | 175.6 | 175.6 | 156.1 |
| No.20 | 100.0 | 126.5 | 134.7 | 130.6 | 130.6 | 134.7 | 134.7 | 136.7 | 142.9 |
| No.21 | 100.0 | 104.5 | 118.2 | 125.0 | 127.3 | 143.2 | 147.7 | 147.7 | 140.9 |
| No.22 | 100.0 | 113.0 | 154.3 | 150.0 | 154.3 | 152.2 | 158.7 | 165.2 | 165.2 |
| No.23 | 100.0 | 113.9 | 147.2 | 147.2 | 158.3 | 155.6 | 163.9 | 172.2 | 169.4 |
| No.24 | 100.0 | 112.8 | 135.9 | 148.7 | 151.3 | 156.4 | 151.3 | 151.3 | 153.8 |
| average | 100.0 | 112.6 | 138.2 | 140.9 | 145.5 | 153.3 | 155.3 | 158.1 | 154.7 |
| mean±SE | 0.0 | 3.3 | 5.0 | 4.3 | 5.4 | 6.0 | 5.8 | 6.2 | 4.7 |

Table 10 Blood renin-angiotensin-aldosterone system

ACE activity (IU)

| Sham group | | |
|------------|------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.1 | 4.5 | 3.5 |
| No.2 | 4.9 | 3.6 |
| No.3 | 7.9 | 4.2 |
| No.4 | 5.6 | 5.9 |
| No.5 | 4.9 | 5.3 |
| No.6 | 5.0 | 3.3 |
| average | 5.5 | 4.3 |
| mean±SE | 0.5 | 0.4 |

| 15days group | | |
|--------------|------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.7 | 3.9 | 4.9 |
| No.8 | 5.5 | 3.7 |
| No.9 | 9.1 | 6.6 |
| No.10 | 5.3 | 4.2 |
| No.11 | 6.5 | 4.8 |
| No.12 | 6.1 | 4.9 |
| average | 6.1 | 4.9 |
| mean±SE | 0.7 | 0.4 |

| 60days group | | |
|--------------|------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.13 | 5.3 | 5.8 |
| No.14 | 5.9 | 5.9 |
| No.15 | 5.8 | 5.4 |
| No.16 | 7.4 | 4.9 |
| No.17 | 6.8 | 5.8 |
| No.18 | 4.3 | 4.2 |
| average | 5.9 | 5.3 |
| mean±SE | 0.4 | 0.3 |

| 180days group | | |
|---------------|------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.19 | 7.3 | 4.6 |
| No.20 | 5.3 | 6.0 |
| No.21 | 7.1 | 6.6 |
| No.22 | 5.0 | 6.7 |
| No.23 | 9.0 | 4.2 |
| No.24 | 8.1 | 7.0 |
| average | 7.0 | 5.9 |
| mean±SE | 0.6 | 0.5 |

Table 11 Blood renin-angiotensin-aldosterone system

PRA activity (ng/ml·h)

| Sham group | | |
|------------|------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.1 | 0.7 | 0.2 |
| No.2 | 1.9 | 1.5 |
| No.3 | 1.2 | 0.3 |
| No.4 | 1.0 | 1.3 |
| No.5 | 1.3 | 2.9 |
| No.6 | 1.4 | 1.9 |
| average | 1.3 | 1.4 |
| mean±SE | 0.2 | 0.4 |

| 15days group | | |
|--------------|------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.7 | 0.3 | 0.2 |
| No.8 | 0.4 | 0.8 |
| No.9 | 1.5 | 0.8 |
| No.10 | 0.2 | 0.7 |
| No.11 | 0.6 | 1.7 |
| No.12 | 1.0 | 1.9 |
| average | 0.7 | 1.0 |
| mean±SE | 0.2 | 0.3 |

| 60days group | | |
|--------------|------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.13 | 0.8 | 0.7 |
| No.14 | 1.0 | 0.9 |
| No.15 | 0.7 | 1.3 |
| No.16 | 0.4 | 1.1 |
| No.17 | 0.4 | 1.3 |
| No.18 | 1.6 | 0.1 |
| average | 0.8 | 0.9 |
| mean±SE | 0.2 | 0.2 |

| 180days group | | |
|---------------|------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.19 | 3.2 | 1.4 |
| No.20 | 1.4 | 1.3 |
| No.21 | 0.4 | 0.3 |
| No.22 | 0.6 | 0.3 |
| No.23 | 0.4 | 0.3 |
| No.24 | 0.9 | 0.4 |
| average | 1.2 | 0.7 |
| mean±SE | 0.4 | 0.2 |

Table 12 Blood renin-angiotensin-aldosterone system

ANG I (pg/ml)

| Sham group | | |
|------------|--------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.1 | 553.0 | 266.0 |
| No.2 | 1151.0 | 571.0 |
| No.3 | 332.0 | 517.0 |
| No.4 | 564.0 | 620.0 |
| No.5 | 486.0 | 804.0 |
| No.6 | 335.0 | 251.0 |
| average | 570.2 | 504.8 |
| mean±SE | 123.4 | 87.3 |

| 15days group | | |
|--------------|--------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.7 | 483.0 | 377.0 |
| No.8 | 371.0 | 419.0 |
| No.9 | 921.0 | 638.0 |
| No.10 | 375.0 | 787.0 |
| No.11 | 890.0 | 599.0 |
| No.12 | 1058.0 | 1239.0 |
| average | 683.0 | 676.5 |
| mean±SE | 125.5 | 128.1 |

| 60days group | | |
|--------------|-------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.13 | 453.0 | 392.0 |
| No.14 | 314.0 | 273.0 |
| No.15 | 327.0 | 541.0 |
| No.16 | 146.0 | 408.0 |
| No.17 | 177.0 | 364.0 |
| No.18 | 491.0 | 157.0 |
| average | 318.0 | 355.8 |
| mean±SE | 57.1 | 53.2 |

| 180days group | | |
|---------------|--------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.19 | 2259.0 | 671.0 |
| No.20 | 682.0 | 922.0 |
| No.21 | 388.0 | 286.0 |
| No.22 | 393.0 | 455.0 |
| No.23 | 316.0 | 293.0 |
| No.24 | 762.0 | 200.0 |
| average | 800.0 | 471.2 |
| mean±SE | 300.8 | 113.0 |

Table 13 Blood renin-angiotensin-aldosterone system

ANG II (pg/ml)

| Sham group | | |
|------------|------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.1 | 10.0 | 10.0 |
| No.2 | 60.0 | 10.0 |
| No.3 | 15.0 | 10.0 |
| No.4 | 10.0 | 10.0 |
| No.5 | 19.0 | 36.0 |
| No.6 | 10.0 | 10.0 |
| average | 20.7 | 14.3 |
| mean±SE | 8.0 | 4.3 |

| 15days group | | |
|--------------|-------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.7 | 23.0 | 86.0 |
| No.8 | 34.0 | 10.0 |
| No.9 | 21.0 | 10.0 |
| No.10 | 32.0 | 26.0 |
| No.11 | 336.0 | 21.0 |
| No.12 | 238.0 | 18.0 |
| average | 114.0 | 28.5 |
| mean±SE | 56.2 | 11.8 |

| 60days group | | |
|--------------|------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.13 | 10.0 | 10.0 |
| No.14 | 10.0 | 10.0 |
| No.15 | 10.0 | 10.0 |
| No.16 | 10.0 | 10.0 |
| No.17 | 10.0 | 10.0 |
| No.18 | 10.0 | 10.0 |
| average | 10.0 | 10.0 |
| mean±SE | 0.0 | 0.0 |

| 180days group | | |
|---------------|-------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.19 | 887.0 | 18.0 |
| No.20 | 63.0 | 33.0 |
| No.21 | 86.0 | 11.0 |
| No.22 | 23.0 | 10.0 |
| No.23 | 89.0 | 13.0 |
| No.24 | 277.0 | 10.0 |
| average | 237.5 | 15.8 |
| mean±SE | 134.8 | 3.6 |

Table 14 Blood renin-angiotensin-aldosterone system**ALD (pg/ml)**

| Sham group | | |
|-------------------|-------------|---------------|
| | 0day | 60days |
| No.1 | 10.0 | 22.0 |
| No.2 | 54.0 | 27.0 |
| No.3 | 19.0 | 17.0 |
| No.4 | 10.0 | 22.0 |
| No.5 | 50.0 | 10.0 |
| No.6 | 16.0 | 26.0 |
| average | 26.5 | 20.7 |
| mean±SE | 8.2 | 2.6 |

| 15days group | | |
|---------------------|-------------|---------------|
| | 0day | 60days |
| No.7 | 53.0 | 47.0 |
| No.8 | 40.0 | 20.0 |
| No.9 | 25.0 | 26.0 |
| No.10 | 42.0 | 21.0 |
| No.11 | 50.0 | 55.0 |
| No.12 | 128.0 | 42.0 |
| average | 56.3 | 35.2 |
| mean±SE | 14.9 | 6.0 |

| 60days group | | |
|---------------------|-------------|---------------|
| | 0day | 60days |
| No.13 | 36.0 | 32.0 |
| No.14 | 48.0 | 56.0 |
| No.15 | 22.0 | 22.0 |
| No.16 | 32.0 | 10.0 |
| No.17 | 39.0 | 35.0 |
| No.18 | 109.0 | 10.0 |
| average | 47.7 | 27.5 |
| mean±SE | 12.8 | 7.1 |

| 180days group | | |
|----------------------|-------------|---------------|
| | 0day | 60days |
| No.19 | 40.0 | 25.0 |
| No.20 | 68.0 | 29.0 |
| No.21 | 21.0 | 10.0 |
| No.22 | 68.0 | 80.0 |
| No.23 | 29.0 | 34.0 |
| No.24 | 49.0 | 24.0 |
| average | 45.8 | 33.7 |
| mean±SE | 8.0 | 9.8 |

Table 15 ACE and chymase activity in right ventricular

ACE activity (mU/g tissue)

| Sham group | | 15days group | | 60days group | | 180days group | |
|------------|------|--------------|------|--------------|------|---------------|------|
| No.1 | 2.33 | No.7 | 8.09 | No.13 | 3.21 | No.19 | 6.04 |
| No.2 | 2.05 | No.8 | 7.40 | No.14 | 2.57 | No.20 | 3.67 |
| No.3 | 1.57 | No.9 | 8.86 | No.15 | 2.55 | No.21 | 5.76 |
| No.4 | 1.27 | No.10 | 9.29 | No.16 | 2.72 | No.22 | 2.97 |
| No.5 | 1.12 | No.11 | 8.08 | No.17 | 3.30 | No.23 | 4.88 |
| No.6 | 2.77 | No.12 | 7.72 | No.18 | 1.78 | No.24 | 3.87 |
| average | 1.85 | average | 8.24 | average | 2.69 | average | 4.53 |
| mean±SE | 0.26 | mean±SE | 0.29 | mean±SE | 0.22 | mean±SE | 0.50 |

Chymase activity (nmol/min/g)

| Sham group | | 15days group | | 60days group | | 180days group | |
|------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|---------------|-------|
| No.1 | 15.92 | No.7 | 15.10 | No.13 | 14.67 | No.19 | 22.51 |
| No.2 | 18.55 | No.8 | 17.33 | No.14 | 23.06 | No.20 | 30.82 |
| No.3 | 29.92 | No.9 | 20.26 | No.15 | 11.13 | No.21 | 36.68 |
| No.4 | 23.63 | No.10 | 15.80 | No.16 | 27.32 | No.22 | 54.21 |
| No.5 | 16.91 | No.11 | 15.42 | No.17 | 23.74 | No.23 | 66.00 |
| No.6 | 19.33 | No.12 | 44.16 | No.18 | 12.25 | No.24 | 23.50 |
| average | 20.71 | average | 21.34 | average | 18.70 | average | 38.95 |
| mean±SE | 2.14 | mean±SE | 4.63 | mean±SE | 2.79 | mean±SE | 7.18 |

| Sham group | | | |
|------------|--------|------------|-----|
| | age(m) | weight(kg) | sex |
| No.01 | 8.8 | 8.4 | ♀ |
| No.02 | 15.3 | 9.2 | ♂ |
| No.03 | 12.1 | 9.3 | ♀ |
| No.04 | 11.8 | 9.9 | ♂ |
| No.05 | 12.0 | 9.5 | ♀ |
| No.06 | 15.6 | 10.1 | ♂ |
| average | 12.6 | 9.4 | |
| mean±SE | 1.0 | 0.2 | |

| PS group | | | |
|----------|--------|------------|-----|
| | age(m) | weight(kg) | sex |
| No.13 | 15.7 | 8.9 | ♀ |
| No.14 | 15.7 | 13.5 | ♂ |
| No.15 | 15.6 | 9.1 | ♀ |
| No.16 | 17.0 | 9.8 | ♂ |
| No.17 | 16.0 | 8.7 | ♀ |
| No.18 | 16.6 | 10.1 | ♂ |
| average | 16.1 | 10.0 | |
| mean±SE | 0.2 | 0.7 | |

| ACEI group | | | |
|------------|--------|------------|-----|
| | age(m) | weight(kg) | sex |
| No.25 | 17.3 | 8.0 | ♀ |
| No.26 | 11.2 | 9.8 | ♂ |
| No.27 | 18.1 | 8.3 | ♀ |
| No.28 | 16.4 | 9.9 | ♂ |
| No.29 | 8.9 | 9.0 | ♀ |
| No.30 | 11.6 | 9.9 | ♂ |
| average | 13.9 | 9.2 | |
| mean±SE | 1.6 | 0.3 | |

| ARB group | | | |
|-----------|--------|------------|-----|
| | age(m) | weight(kg) | sex |
| No.31 | 13.3 | 9.3 | ♀ |
| No.32 | 14.5 | 10.6 | ♂ |
| No.33 | 12.6 | 9.5 | ♀ |
| No.34 | 14.0 | 10.4 | ♂ |
| No.35 | 13.1 | 8.4 | ♀ |
| No.36 | 14.8 | 12.0 | ♂ |
| average | 13.7 | 10.0 | |
| mean±SE | 0.3 | 0.5 | |

Table 17 Vertebral heart size: VHS

| Sham group | | | | | |
|-------------------|-------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.1 | 10.5 | 10.4 | 10.6 | 10.5 | 10.7 |
| No.2 | 10.8 | 10.1 | 10.3 | 10.8 | 10.3 |
| No.3 | 10.4 | 10.9 | 10.8 | 10.5 | 10.3 |
| No.4 | 9.8 | 9.8 | 10.2 | 10.0 | 9.8 |
| No.5 | 10.6 | 9.6 | 9.6 | 9.7 | 9.8 |
| No.6 | 10.5 | 10.5 | 10.5 | 10.4 | 10.4 |
| average | 10.4 | 10.2 | 10.3 | 10.3 | 10.2 |
| mean±SE | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.1 |

| PS group | | | | | |
|-----------------|-------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.13 | 10.5 | 11.0 | 10.7 | 9.8 | 10.8 |
| No.14 | 9.4 | 10.6 | | 10.3 | 10.2 |
| No.15 | 10.9 | 11.1 | 10.5 | 10.8 | 10.4 |
| No.16 | 10.8 | 10.9 | 11.3 | 11.8 | 11.3 |
| No.17 | 10.6 | 10.9 | 10.8 | 10.7 | 11.2 |
| No.18 | 10.8 | 11.0 | 11.0 | 10.5 | 11.2 |
| average | 10.5 | 10.9 | 10.9 | 10.7 | 10.9 |
| mean±SE | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.3 | 0.2 |

| ACEI group | | | | | |
|-------------------|-------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.25 | 10.2 | 11.0 | 10.0 | 9.9 | 10.1 |
| No.26 | 10.4 | 10.8 | 10.5 | 10.3 | 10.5 |
| No.27 | 10.8 | | 11.2 | 11.2 | 11.2 |
| No.28 | 9.7 | 10.6 | 10.4 | 10.5 | 10.6 |
| No.29 | 9.8 | 10.8 | 10.6 | 10.5 | 10.6 |
| No.30 | 9.8 | 10.6 | 10.1 | 10.3 | 10.5 |
| average | 10.1 | 10.8 | 10.5 | 10.5 | 10.6 |
| mean±SE | 0.2 | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.1 |

| ARB group | | | | | |
|------------------|-------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.31 | 10.5 | 11.1 | 10.6 | 10.7 | 10.7 |
| No.32 | 10.6 | 11.8 | 11.3 | 11.2 | 11.4 |
| No.33 | 9.9 | 10.9 | 9.7 | 10.2 | 9.7 |
| No.34 | 10.8 | 10.9 | 10.4 | 10.6 | 10.1 |
| No.35 | 10.6 | 11.0 | 10.2 | 10.4 | 10.9 |
| No.36 | 10.4 | 10.3 | 10.2 | 10.2 | 10.1 |
| average | 10.5 | 11.0 | 10.4 | 10.6 | 10.5 |
| mean±SE | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.3 |

Table 18 Vertebral heart size: VHS(%)

| Sham group | | | | | |
|------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.1 | 100.0 | 99.0 | 101.0 | 100.0 | 101.9 |
| No.2 | 100.0 | 93.5 | 95.4 | 100.0 | 95.4 |
| No.3 | 100.0 | 104.8 | 103.8 | 101.0 | 99.0 |
| No.4 | 100.0 | 100.0 | 104.1 | 102.0 | 100.0 |
| No.5 | 100.0 | 90.6 | 90.6 | 91.5 | 92.5 |
| No.6 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 99.0 | 99.0 |
| average | 100.0 | 98.0 | 99.1 | 98.9 | 98.0 |
| mean±SE | 0.0 | 2.1 | 2.1 | 1.5 | 1.4 |

| PS group | | | | | |
|----------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.13 | 100.0 | 104.8 | 101.9 | 93.3 | 102.9 |
| No.14 | 100.0 | 112.8 | | 109.6 | 108.5 |
| No.15 | 100.0 | 101.8 | 96.3 | 99.1 | 95.4 |
| No.16 | 100.0 | 100.9 | 104.6 | 109.3 | 104.6 |
| No.17 | 100.0 | 102.8 | 101.9 | 100.9 | 105.7 |
| No.18 | 100.0 | 101.9 | 101.9 | 97.2 | 103.7 |
| average | 100.0 | 104.2 | 101.3 | 101.6 | 103.5 |
| mean±SE | 0.0 | 1.8 | 1.4 | 2.7 | 1.8 |

| ACEI group | | | | | |
|------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.25 | 100.0 | 107.8 | 98.0 | 97.1 | 99.0 |
| No.26 | 100.0 | 103.8 | 101.0 | 99.0 | 101.0 |
| No.27 | 100.0 | | 103.7 | 103.7 | 103.7 |
| No.28 | 100.0 | 109.3 | 107.2 | 108.2 | 109.3 |
| No.29 | 100.0 | 110.2 | 108.2 | 107.1 | 108.2 |
| No.30 | 100.0 | 108.2 | 103.1 | 105.1 | 107.1 |
| average | 100.0 | 107.9 | 103.5 | 103.4 | 104.7 |
| mean±SE | 0.0 | 1.1 | 1.5 | 1.8 | 1.7 |

| ARB group | | | | | |
|-----------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.31 | 100.0 | 105.7 | 101.0 | 101.9 | 101.9 |
| No.32 | 100.0 | 111.3 | 106.6 | 105.7 | 107.5 |
| No.33 | 100.0 | 110.1 | 98.0 | 103.0 | 98.0 |
| No.34 | 100.0 | 100.9 | 96.3 | 98.1 | 93.5 |
| No.35 | 100.0 | 103.8 | 96.2 | 98.1 | 102.8 |
| No.36 | 100.0 | 99.0 | 98.1 | 98.1 | 97.1 |
| average | 100.0 | 105.1 | 99.4 | 100.8 | 100.1 |
| mean±SE | 0.0 | 2.0 | 1.6 | 1.3 | 2.0 |

Table 19 Cardiac thoracis ratio: CTR

| Sham group | | | | | | |
|------------|------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.1 | 62.3 | 63.9 | 61.7 | 62.3 | 65.3 | |
| No.2 | 64.2 | 64.1 | 65.8 | 68.5 | 65.9 | |
| No.3 | 62.9 | 64.3 | 64.8 | 65.6 | 61.6 | |
| No.4 | 62.7 | 62.7 | 63.3 | 63.2 | 61.2 | |
| No.5 | 59.4 | 60.9 | 61.9 | 59.4 | 62.1 | |
| No.6 | 60.4 | 60.7 | 61.0 | 60.4 | 59.4 | |
| average | 62.0 | 62.8 | 63.1 | 63.2 | 62.6 | |
| mean±SE | 0.7 | 0.7 | 0.8 | 1.4 | 1.0 | |

| PS group | | | | | | |
|----------|------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.13 | 56.3 | 66.3 | 64.4 | 61.8 | 64.7 | |
| No.14 | 60.2 | 65.4 | | 65.3 | 71.6 | |
| No.15 | 65.4 | 71.1 | 70.2 | 67.6 | 65.7 | |
| No.16 | 65.8 | 60.1 | 62.5 | 63.8 | 66.8 | |
| No.17 | 63.4 | 62.1 | 66.8 | 65.9 | 65.0 | |
| No.18 | 63.3 | 71.2 | 73.6 | 70.6 | 68.9 | |
| average | 62.4 | 66.0 | 67.5 | 65.8 | 67.1 | |
| mean±SE | 1.5 | 1.9 | 2.0 | 1.2 | 1.1 | |

| ACEI group | | | | | | |
|------------|------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.25 | 71.9 | 75.0 | 74.2 | 72.9 | 70.6 | |
| No.26 | 61.3 | 66.5 | 62.4 | 64.6 | 64.5 | |
| No.27 | 67.8 | | 71.7 | 60.7 | 69.1 | |
| No.28 | 65.8 | 62.4 | 60.7 | 59.2 | 61.3 | |
| No.29 | 66.6 | 67.1 | 68.2 | 68.6 | 68.1 | |
| No.30 | 65.8 | 64.8 | 62.9 | 64.2 | 62.8 | |
| average | 66.5 | 67.2 | 66.7 | 65.0 | 66.1 | |
| mean±SE | 1.4 | 2.1 | 2.3 | 2.1 | 1.5 | |

| ARB group | | | | | | |
|-----------|------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.31 | 61.0 | 59.4 | 60.3 | 58.8 | 57.0 | |
| No.32 | 55.2 | 61.2 | 60.9 | 60.3 | 65.4 | |
| No.33 | 58.2 | 62.6 | 61.3 | 63.3 | 61.9 | |
| No.34 | 59.3 | 59.7 | 57.8 | 60.5 | 63.5 | |
| No.35 | 61.9 | 64.2 | 62.8 | 64.1 | 63.2 | |
| No.36 | 58.8 | 62.6 | 61.0 | 59.1 | 65.7 | |
| average | 59.1 | 61.6 | 60.7 | 61.0 | 62.8 | |
| mean±SE | 1.0 | 0.8 | 0.7 | 0.9 | 1.3 | |

Table 20 Cardiac thoracis ratio: CTR (%)

| Sham group | | | | | |
|------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.1 | 100.0 | 102.6 | 99.0 | 100.0 | 104.8 |
| No.2 | 100.0 | 99.8 | 102.5 | 106.7 | 102.6 |
| No.3 | 100.0 | 102.2 | 103.0 | 104.3 | 97.9 |
| No.4 | 100.0 | 100.0 | 101.0 | 100.8 | 97.6 |
| No.5 | 100.0 | 102.5 | 104.2 | 100.0 | 104.5 |
| No.6 | 100.0 | 100.5 | 101.0 | 100.0 | 98.3 |
| average | 100.0 | 101.3 | 101.8 | 102.0 | 101.0 |
| mean±SE | 0.0 | 0.5 | 0.7 | 1.2 | 1.4 |

| PS group | | | | | |
|----------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.13 | 100.0 | 117.8 | 114.4 | 109.8 | 114.9 |
| No.14 | 100.0 | 108.6 | | 108.5 | 118.9 |
| No.15 | 100.0 | 108.7 | 107.3 | 103.4 | 100.5 |
| No.16 | 100.0 | 91.3 | 95.0 | 97.0 | 101.5 |
| No.17 | 100.0 | 97.9 | 105.4 | 103.9 | 102.5 |
| No.18 | 100.0 | 112.5 | 116.3 | 111.5 | 108.8 |
| average | 100.0 | 106.1 | 107.7 | 105.7 | 107.9 |
| mean±SE | 0.0 | 4.0 | 3.8 | 2.2 | 3.1 |

| ACEI group | | | | | |
|------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.25 | 100.0 | 104.3 | 103.2 | 101.4 | 98.2 |
| No.26 | 100.0 | 108.5 | 101.8 | 105.4 | 105.2 |
| No.27 | 100.0 | | 105.8 | 89.5 | 101.9 |
| No.28 | 100.0 | 94.8 | 92.2 | 90.0 | 93.2 |
| No.29 | 100.0 | 100.8 | 102.4 | 103.0 | 102.3 |
| No.30 | 100.0 | 98.5 | 95.6 | 97.6 | 95.4 |
| average | 100.0 | 101.4 | 100.2 | 97.8 | 99.4 |
| mean±SE | 0.0 | 2.4 | 2.1 | 2.8 | 1.9 |

| ARB group | | | | | |
|-----------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.31 | 100.0 | 97.4 | 98.9 | 96.4 | 93.4 |
| No.32 | 100.0 | 110.9 | 110.3 | 109.2 | 118.5 |
| No.33 | 100.0 | 107.6 | 105.3 | 108.8 | 106.4 |
| No.34 | 100.0 | 100.7 | 97.5 | 102.0 | 107.1 |
| No.35 | 100.0 | 103.7 | 101.5 | 103.6 | 102.1 |
| No.36 | 100.0 | 106.5 | 103.7 | 100.5 | 111.7 |
| average | 100.0 | 104.4 | 102.9 | 103.4 | 106.5 |
| mean±SE | 0.0 | 2.0 | 1.9 | 2.0 | 3.5 |

Table 21 Fractional shortening: FS

| Sham group | | | | | |
|-------------------|-------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.1 | 41.0 | 40.9 | 41.3 | 41.9 | 40.0 |
| No.2 | 29.9 | 35.0 | 33.9 | 35.2 | 36.6 |
| No.3 | 37.8 | 36.8 | 34.1 | 39.3 | 38.0 |
| No.4 | 33.8 | 35.0 | 34.5 | 32.1 | 37.2 |
| No.5 | 39.5 | 37.2 | 43.4 | 38.8 | 42.8 |
| No.6 | 40.3 | 39.4 | 37.4 | 40.8 | 36.6 |
| average | 37.1 | 37.4 | 37.4 | 38.0 | 38.5 |
| mean±SE | 1.8 | 1.0 | 1.7 | 1.5 | 1.0 |

| PS group | | | | | |
|-----------------|-------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.13 | 33.5 | 21.1 | 38.4 | 35.0 | 37.4 |
| No.14 | 37.4 | 33.7 | | 38.8 | 42.4 |
| No.15 | 36.8 | 22.1 | 36.0 | 39.9 | 43.8 |
| No.16 | 35.5 | 25.1 | 37.5 | 33.1 | 39.3 |
| No.17 | 38.9 | 22.4 | 34.9 | 51.0 | 50.1 |
| No.18 | 36.2 | 24.7 | 37.0 | 45.0 | 43.7 |
| average | 36.4 | 24.9 | 36.8 | 40.5 | 42.8 |
| mean±SE | 0.7 | 1.9 | 0.6 | 2.7 | 1.8 |

| ACEI group | | | | | |
|-------------------|-------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.25 | 32.8 | 24.7 | 27.4 | 33.2 | 37.2 |
| No.26 | 37.8 | 23.3 | 37.5 | 41.0 | 38.7 |
| No.27 | 28.1 | 24.0 | 25.7 | 37.6 | 35.4 |
| No.28 | 39.3 | 42.4 | 41.2 | 46.6 | 46.9 |
| No.29 | 38.0 | 29.8 | 30.0 | 36.6 | 39.9 |
| No.30 | 38.6 | 31.8 | 38.7 | 46.6 | 48.7 |
| average | 35.8 | 29.3 | 33.4 | 40.3 | 41.1 |
| mean±SE | 1.8 | 3.0 | 2.7 | 2.2 | 2.2 |

| ARB group | | | | | |
|------------------|-------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.31 | 40.9 | 25.2 | 31.7 | 37.7 | 43.8 |
| No.32 | 35.3 | 38.4 | 39.1 | 38.5 | 35.6 |
| No.33 | 33.8 | 38.4 | 40.6 | 44.1 | 42.8 |
| No.34 | 36.2 | 26.8 | 36.0 | 36.0 | 36.2 |
| No.35 | 36.1 | 36.3 | 34.6 | 39.8 | 42.1 |
| No.36 | 37.4 | 29.4 | 36.3 | 34.0 | 34.8 |
| average | 36.6 | 32.4 | 36.4 | 38.4 | 39.2 |
| mean±SE | 1.0 | 2.4 | 1.3 | 1.4 | 1.7 |

Table 22 Fractional shortening: FS (%)

| Sham group | | | | | |
|-------------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.1 | 100.0 | 99.8 | 100.7 | 102.2 | 97.6 |
| No.2 | 100.0 | 117.1 | 113.4 | 117.7 | 122.4 |
| No.3 | 100.0 | 97.4 | 90.2 | 104.0 | 100.5 |
| No.4 | 100.0 | 103.6 | 102.1 | 95.0 | 110.1 |
| No.5 | 100.0 | 94.2 | 109.9 | 98.2 | 108.4 |
| No.6 | 100.0 | 97.8 | 92.8 | 101.2 | 90.8 |
| average | 100.0 | 101.6 | 101.5 | 103.1 | 105.0 |
| mean±SE | 0.0 | 3.3 | 3.7 | 3.2 | 4.5 |

| PS group | | | | | |
|-----------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.13 | 100.0 | 63.0 | 114.6 | 104.5 | 111.6 |
| No.14 | 100.0 | 90.1 | | 103.7 | 113.4 |
| No.15 | 100.0 | 60.1 | 97.8 | 108.4 | 119.0 |
| No.16 | 100.0 | 70.7 | 105.6 | 93.2 | 110.7 |
| No.17 | 100.0 | 57.6 | 89.7 | 131.1 | 128.8 |
| No.18 | 100.0 | 68.2 | 102.2 | 124.3 | 120.7 |
| average | 100.0 | 68.3 | 102.0 | 110.9 | 117.4 |
| mean±SE | 0.0 | 4.8 | 4.1 | 5.8 | 2.8 |

| ACEI group | | | | | |
|-------------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.25 | 100.0 | 75.3 | 83.5 | 101.2 | 113.4 |
| No.26 | 100.0 | 61.6 | 99.2 | 108.5 | 102.4 |
| No.27 | 100.0 | 85.4 | 91.5 | 133.8 | 126.0 |
| No.28 | 100.0 | 107.9 | 104.8 | 118.6 | 119.3 |
| No.29 | 100.0 | 78.4 | 78.9 | 96.3 | 105.0 |
| No.30 | 100.0 | 82.4 | 100.3 | 120.7 | 126.2 |
| average | 100.0 | 81.8 | 93.0 | 113.2 | 115.4 |
| mean±SE | 0.0 | 6.2 | 4.2 | 5.7 | 4.2 |

| ARB group | | | | | |
|------------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.31 | 100.0 | 61.6 | 77.5 | 92.2 | 107.1 |
| No.32 | 100.0 | 108.8 | 110.8 | 109.1 | 100.8 |
| No.33 | 100.0 | 113.6 | 120.1 | 130.5 | 126.6 |
| No.34 | 100.0 | 74.0 | 99.4 | 99.4 | 100.0 |
| No.35 | 100.0 | 100.6 | 95.8 | 110.2 | 116.6 |
| No.36 | 100.0 | 78.6 | 97.1 | 90.9 | 93.0 |
| average | 100.0 | 89.5 | 100.1 | 105.4 | 107.4 |
| mean±SE | 0.0 | 8.6 | 5.9 | 6.0 | 5.0 |

Table 23 Ejection fraction: EF

| Sham group | | | | | |
|------------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.1 | 73.2 | 73.1 | 73.9 | 74.4 | 72.3 |
| No.2 | 58.3 | 65.4 | 63.9 | 65.6 | 67.8 |
| No.3 | 69.3 | 68.1 | 64.7 | 71.2 | 69.7 |
| No.4 | 63.7 | 65.8 | 65.0 | 61.8 | 68.5 |
| No.5 | 71.8 | 68.9 | 75.8 | 70.5 | 75.2 |
| No.6 | 72.2 | 71.1 | 68.6 | 72.8 | 67.8 |
| average | 68.1 | 68.7 | 68.7 | 69.4 | 70.2 |
| mean±SE | 2.4 | 1.2 | 2.1 | 1.9 | 1.2 |

| PS group | | | | | |
|----------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.13 | 64.5 | 45.8 | 70.7 | 66.2 | 68.8 |
| No.14 | 68.9 | 63.5 | | 71.2 | 74.1 |
| No.15 | 68.4 | 48.5 | 67.8 | 72.4 | 76.6 |
| No.16 | 66.7 | 51.7 | 69.3 | 63.1 | 71.2 |
| No.17 | 70.9 | 48.8 | 67.0 | 84.8 | 83.3 |
| No.18 | 67.3 | 50.9 | 69.2 | 77.7 | 76.2 |
| average | 67.8 | 51.5 | 68.8 | 72.6 | 75.0 |
| mean±SE | 0.9 | 2.5 | 0.6 | 3.2 | 2.1 |

| ACEI group | | | | | |
|------------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.25 | 62.3 | 51.3 | 55.1 | 63.9 | 69.2 |
| No.26 | 69.0 | 49.2 | 69.3 | 73.2 | 70.4 |
| No.27 | 55.3 | 51.1 | 52.3 | 69.2 | 66.4 |
| No.28 | 71.3 | 76.2 | 73.9 | 79.4 | 79.8 |
| No.29 | 69.7 | 58.9 | 58.7 | 68.1 | 72.0 |
| No.30 | 70.4 | 63.5 | 71.3 | 80.1 | 82.2 |
| average | 66.3 | 58.4 | 63.4 | 72.3 | 73.3 |
| mean±SE | 2.6 | 4.2 | 3.7 | 2.6 | 2.6 |

| ARB group | | | | | |
|-----------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.31 | 73.7 | 52.3 | 61.7 | 69.7 | 76.8 |
| No.32 | 65.7 | 70.1 | 70.8 | 70.6 | 66.3 |
| No.33 | 63.4 | 70.6 | 73.1 | 76.6 | 74.7 |
| No.34 | 66.8 | 54.2 | 67.2 | 67.2 | 67.4 |
| No.35 | 67.6 | 67.9 | 65.8 | 72.7 | 74.8 |
| No.36 | 68.6 | 58.6 | 67.6 | 64.2 | 65.2 |
| average | 67.6 | 62.3 | 67.7 | 70.2 | 70.9 |
| mean±SE | 1.4 | 3.4 | 1.6 | 1.8 | 2.1 |

Table 24 Ejection fraction: EF (%)

| Sham group | | | | | |
|-------------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.1 | 100.0 | 99.9 | 101.0 | 101.6 | 98.8 |
| No.2 | 100.0 | 112.2 | 109.6 | 112.5 | 116.3 |
| No.3 | 100.0 | 98.3 | 93.4 | 102.7 | 100.6 |
| No.4 | 100.0 | 103.3 | 102.0 | 97.0 | 107.5 |
| No.5 | 100.0 | 96.0 | 105.6 | 98.2 | 104.7 |
| No.6 | 100.0 | 98.5 | 95.0 | 100.8 | 93.9 |
| average | 100.0 | 101.3 | 101.1 | 102.2 | 103.6 |
| mean±SE | 0.0 | 2.4 | 2.5 | 2.3 | 3.2 |

| PS group | | | | | |
|-----------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.13 | 100.0 | 71.0 | 109.6 | 102.6 | 106.7 |
| No.14 | 100.0 | 92.2 | | 103.3 | 107.5 |
| No.15 | 100.0 | 70.9 | 99.1 | 105.8 | 112.0 |
| No.16 | 100.0 | 77.5 | 103.9 | 94.6 | 106.7 |
| No.17 | 100.0 | 68.8 | 94.5 | 119.6 | 117.5 |
| No.18 | 100.0 | 75.6 | 102.8 | 115.5 | 113.2 |
| average | 100.0 | 76.0 | 102.0 | 106.9 | 110.6 |
| mean±SE | 0.0 | 3.5 | 2.5 | 3.7 | 1.8 |

| ACEI group | | | | | |
|-------------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.25 | 100.0 | 82.3 | 88.4 | 102.6 | 111.1 |
| No.26 | 100.0 | 71.3 | 100.4 | 106.1 | 102.0 |
| No.27 | 100.0 | 92.4 | 94.6 | 125.1 | 120.1 |
| No.28 | 100.0 | 106.9 | 103.6 | 111.4 | 111.9 |
| No.29 | 100.0 | 84.5 | 84.2 | 97.7 | 103.3 |
| No.30 | 100.0 | 90.2 | 101.3 | 113.8 | 116.8 |
| average | 100.0 | 87.9 | 95.4 | 109.4 | 110.9 |
| mean±SE | 0.0 | 4.8 | 3.2 | 3.9 | 2.9 |

| ARB group | | | | | |
|------------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.19 | 100.0 | 71.0 | 83.7 | 94.6 | 104.2 |
| No.20 | 100.0 | 106.7 | 107.8 | 107.5 | 100.9 |
| No.21 | 100.0 | 111.4 | 115.3 | 120.8 | 117.8 |
| No.22 | 100.0 | 81.1 | 100.6 | 100.6 | 100.9 |
| No.23 | 100.0 | 100.4 | 97.3 | 107.5 | 110.7 |
| No.24 | 100.0 | 85.4 | 98.5 | 93.6 | 95.0 |
| average | 100.0 | 92.7 | 100.5 | 104.1 | 104.9 |
| mean±SE | 0.0 | 6.5 | 4.3 | 4.1 | 3.3 |

**Table 25 Right ventricular wall thickness
short axis: end-systolic (mm)**

| Sham group | | | | | | |
|------------|------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.1 | 4.7 | 5.0 | 5.2 | 5.2 | 5.1 | |
| No.2 | 4.9 | 4.9 | 5.4 | 4.9 | 4.9 | |
| No.3 | 6.2 | 6.4 | 6.2 | 6.3 | 6.4 | |
| No.4 | 5.7 | 5.6 | 5.7 | 5.7 | 5.9 | |
| No.5 | 5.3 | 5.6 | 5.7 | 5.4 | 5.7 | |
| No.6 | 4.9 | 4.7 | 5.2 | 5.2 | 5.4 | |
| average | 5.3 | 5.4 | 5.6 | 5.5 | 5.6 | |
| mean±SE | 0.2 | 0.3 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | |

| PS group | | | | | | |
|----------|------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.13 | 5.9 | 5.7 | 6.9 | 8.0 | 8.9 | |
| No.14 | 5.9 | 6.4 | | 8.9 | 10.8 | |
| No.15 | 5.2 | 6.4 | 7.6 | 8.1 | 8.6 | |
| No.16 | 5.8 | 5.9 | 7.0 | 7.8 | 8.1 | |
| No.17 | 4.4 | 4.4 | 5.2 | 7.9 | 8.4 | |
| No.18 | 4.9 | 6.4 | 8.4 | 8.9 | 10.1 | |
| average | 5.4 | 5.9 | 7.0 | 8.3 | 9.2 | |
| mean±SE | 0.3 | 0.3 | 0.5 | 0.2 | 0.4 | |

| ACEI group | | | | | | |
|------------|------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.25 | 5.7 | 7.1 | 7.8 | 8.9 | 9.8 | |
| No.26 | 5.7 | 7.4 | 7.9 | 10.1 | 10.1 | |
| No.27 | 4.7 | 3.9 | 4.7 | 6.9 | 8.4 | |
| No.28 | 4.4 | 5.9 | 7.2 | 8.1 | 8.1 | |
| No.29 | 4.7 | 5.9 | 7.9 | 8.1 | 7.9 | |
| No.30 | 4.9 | 5.4 | 7.1 | 8.4 | 9.8 | |
| average | 5.0 | 5.9 | 7.1 | 8.4 | 9.0 | |
| mean±SE | 0.2 | 0.5 | 0.5 | 0.4 | 0.4 | |

| ARB group | | | | | | |
|-----------|------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.31 | 5.4 | 5.2 | 6.5 | 6.9 | 7.1 | |
| No.32 | 6.6 | 6.5 | 7.8 | 7.8 | 7.8 | |
| No.33 | 5.6 | 6.0 | 7.3 | 7.3 | 7.3 | |
| No.34 | 5.4 | 5.4 | 7.5 | 8.0 | 8.0 | |
| No.35 | 4.9 | 4.7 | 5.9 | 7.0 | 6.9 | |
| No.36 | 5.6 | 6.0 | 7.4 | 7.8 | 7.9 | |
| average | 5.6 | 5.6 | 7.1 | 7.5 | 7.5 | |
| mean±SE | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.2 | 0.2 | |

Table 26 Right ventricular wall thickness short axis: end-systolic (%)

| Sham group | | | | | | |
|------------|-------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.1 | 100.0 | 106.4 | 110.6 | 110.6 | 108.5 | |
| No.2 | 100.0 | 100.0 | 110.2 | 100.0 | 100.0 | |
| No.3 | 100.0 | 103.2 | 100.0 | 101.6 | 103.2 | |
| No.4 | 100.0 | 98.2 | 100.0 | 100.0 | 103.5 | |
| No.5 | 100.0 | 105.7 | 107.5 | 101.9 | 107.5 | |
| No.6 | 100.0 | 95.9 | 106.1 | 106.1 | 110.2 | |
| average | 100.0 | 101.6 | 105.8 | 103.4 | 105.5 | |
| mean±SE | 0.0 | 1.7 | 1.9 | 1.7 | 1.6 | |

| PS group | | | | | | |
|----------|-------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.13 | 100.0 | 96.6 | 116.9 | 135.6 | 150.8 | |
| No.14 | 100.0 | 108.5 | | 150.8 | 183.1 | |
| No.15 | 100.0 | 123.1 | 146.2 | 155.8 | 165.4 | |
| No.16 | 100.0 | 101.7 | 120.7 | 134.5 | 139.7 | |
| No.17 | 100.0 | 100.0 | 118.2 | 179.5 | 190.9 | |
| No.18 | 100.0 | 130.6 | 171.4 | 181.6 | 206.1 | |
| average | 100.0 | 110.1 | 134.7 | 156.3 | 172.7 | |
| mean±SE | 0.0 | 5.6 | 10.6 | 8.4 | 10.3 | |

| ACEI group | | | | | | |
|------------|-------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.25 | 100.0 | 124.6 | 136.8 | 156.1 | 171.9 | |
| No.26 | 100.0 | 129.8 | 138.6 | 177.2 | 177.2 | |
| No.27 | 100.0 | 83.0 | 100.0 | 146.8 | 178.7 | |
| No.28 | 100.0 | 134.1 | 163.6 | 184.1 | 184.1 | |
| No.29 | 100.0 | 125.5 | 168.1 | 172.3 | 168.1 | |
| No.30 | 100.0 | 110.2 | 144.9 | 171.4 | 200.0 | |
| average | 100.0 | 117.9 | 142.0 | 168.0 | 180.0 | |
| mean±SE | 0.0 | 7.7 | 9.9 | 5.7 | 4.6 | |

| ARB group | | | | | | |
|-----------|-------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.31 | 100.0 | 96.3 | 120.4 | 127.8 | 131.5 | |
| No.32 | 100.0 | 98.5 | 118.2 | 118.2 | 118.2 | |
| No.33 | 100.0 | 107.1 | 130.4 | 130.4 | 130.4 | |
| No.34 | 100.0 | 100.0 | 138.9 | 148.1 | 148.1 | |
| No.35 | 100.0 | 95.9 | 120.4 | 142.9 | 140.8 | |
| No.36 | 100.0 | 107.1 | 132.1 | 139.3 | 141.1 | |
| average | 100.0 | 100.8 | 126.7 | 134.4 | 135.0 | |
| mean±SE | 0.0 | 2.1 | 3.4 | 4.5 | 4.3 | |

**Table 27 Right ventricular wall thickness
short axis: end-diastolic (mm)**

| Sham group | | | | | |
|------------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.1 | 3.7 | 4.0 | 4.0 | 3.7 | 3.9 |
| No.2 | 3.7 | 3.9 | 3.4 | 3.7 | 3.7 |
| No.3 | 4.4 | 4.7 | 4.4 | 4.3 | 4.6 |
| No.4 | 4.4 | 4.4 | 4.4 | 4.4 | 4.4 |
| No.5 | 4.2 | 4.0 | 4.2 | 3.9 | 3.9 |
| No.6 | 3.4 | 3.4 | 3.8 | 3.9 | 3.9 |
| average | 4.0 | 4.1 | 4.0 | 4.0 | 4.1 |
| mean±SE | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.1 |

| PS group | | | | | |
|----------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.13 | 4.7 | 5.4 | 6.6 | 7.0 | 7.1 |
| No.14 | 5.7 | 5.2 | | 7.1 | 7.6 |
| No.15 | 4.4 | 5.4 | 5.7 | 6.2 | 6.6 |
| No.16 | 3.4 | 3.7 | 4.7 | 5.4 | 5.9 |
| No.17 | 3.5 | 3.9 | 4.4 | 5.9 | 6.4 |
| No.18 | 4.4 | 5.4 | 6.4 | 6.4 | 6.9 |
| average | 4.4 | 4.8 | 5.6 | 6.3 | 6.8 |
| mean±SE | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.3 | 0.2 |

| ACEI group | | | | | |
|------------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.25 | 4.4 | 5.4 | 6.2 | 6.4 | 7.1 |
| No.26 | 4.4 | 5.7 | 5.7 | 7.1 | 6.9 |
| No.27 | 3.4 | 3.2 | 3.7 | 5.9 | 6.2 |
| No.28 | 3.4 | 4.7 | 6.2 | 6.0 | 6.2 |
| No.29 | 3.7 | 4.9 | 5.2 | 5.7 | 5.7 |
| No.30 | 4.2 | 4.9 | 5.9 | 6.4 | 6.8 |
| average | 3.9 | 4.8 | 5.5 | 6.3 | 6.5 |
| mean±SE | 0.2 | 0.4 | 0.4 | 0.2 | 0.2 |

| ARB group | | | | | |
|-----------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.31 | 4.2 | 4.4 | 5.4 | 5.6 | 6.2 |
| No.32 | 4.6 | 4.9 | 4.9 | 5.7 | 5.9 |
| No.33 | 4.2 | 5.0 | 5.8 | 5.6 | 5.7 |
| No.34 | 4.1 | 4.3 | 5.8 | 5.9 | 6.2 |
| No.35 | 3.8 | 3.8 | 4.4 | 5.1 | 4.7 |
| No.36 | 3.9 | 4.3 | 6.2 | 5.7 | 5.9 |
| average | 4.1 | 4.5 | 5.4 | 5.6 | 5.8 |
| mean±SE | 0.1 | 0.2 | 0.3 | 0.1 | 0.2 |

**Table 28 Right ventricular wall thickness
short axis: end-diastolic (%)**

| Sham group | | | | | | |
|------------|-------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.1 | 100.0 | 108.1 | 108.1 | 100.0 | 105.4 | |
| No.2 | 100.0 | 105.4 | 91.9 | 100.0 | 100.0 | |
| No.3 | 100.0 | 106.8 | 100.0 | 97.7 | 104.5 | |
| No.4 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | |
| No.5 | 100.0 | 95.2 | 100.0 | 92.9 | 92.9 | |
| No.6 | 100.0 | 100.0 | 111.8 | 114.7 | 114.7 | |
| average | 100.0 | 102.6 | 102.0 | 100.9 | 102.9 | |
| mean±SE | 0.0 | 2.0 | 2.9 | 3.0 | 3.0 | |

| PS group | | | | | | |
|----------|-------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.13 | 100.0 | 114.9 | 140.4 | 148.9 | 151.1 | |
| No.14 | 100.0 | 91.2 | | 124.6 | 133.3 | |
| No.15 | 100.0 | 122.7 | 129.5 | 140.9 | 150.0 | |
| No.16 | 100.0 | 108.8 | 138.2 | 158.8 | 173.5 | |
| No.17 | 100.0 | 111.4 | 125.7 | 168.6 | 182.9 | |
| No.18 | 100.0 | 122.7 | 145.5 | 145.5 | 156.8 | |
| average | 100.0 | 112.0 | 135.9 | 147.9 | 157.9 | |
| mean±SE | 0.0 | 4.8 | 3.6 | 6.2 | 7.3 | |

| ACEI group | | | | | | |
|------------|-------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.25 | 100.0 | 122.7 | 140.9 | 145.5 | 161.4 | |
| No.26 | 100.0 | 129.5 | 129.5 | 161.4 | 156.8 | |
| No.27 | 100.0 | 94.1 | 108.8 | 173.5 | 182.4 | |
| No.28 | 100.0 | 138.2 | 182.4 | 176.5 | 182.4 | |
| No.29 | 100.0 | 132.4 | 140.5 | 154.1 | 154.1 | |
| No.30 | 100.0 | 116.7 | 140.5 | 152.4 | 161.9 | |
| average | 100.0 | 122.3 | 140.4 | 160.5 | 166.5 | |
| mean±SE | 0.0 | 6.4 | 9.8 | 5.0 | 5.2 | |

| ARB group | | | | | | |
|-----------|-------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.31 | 100.0 | 104.8 | 128.6 | 133.3 | 147.6 | |
| No.32 | 100.0 | 106.5 | 106.5 | 123.9 | 128.3 | |
| No.33 | 100.0 | 119.0 | 138.1 | 133.3 | 135.7 | |
| No.34 | 100.0 | 104.9 | 141.5 | 143.9 | 151.2 | |
| No.35 | 100.0 | 100.0 | 115.8 | 134.2 | 123.7 | |
| No.36 | 100.0 | 110.3 | 159.0 | 146.2 | 151.3 | |
| average | 100.0 | 107.6 | 131.6 | 135.8 | 139.6 | |
| mean±SE | 0.0 | 2.7 | 7.7 | 3.3 | 4.9 | |

**Table 29 Right ventricular wall thickness
long axis: end-systolic (mm)**

| Sham group | | | | | |
|------------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.1 | 5.2 | 5.2 | 5.2 | 5.0 | 5.1 |
| No.2 | 5.6 | 5.4 | 5.4 | 5.3 | 5.4 |
| No.3 | 6.1 | 6.2 | 6.3 | 6.3 | 6.4 |
| No.4 | 5.9 | 5.9 | 5.6 | 5.7 | 5.9 |
| No.5 | 5.3 | 5.7 | 5.8 | 5.4 | 5.6 |
| No.6 | 5.6 | 5.5 | 5.4 | 5.7 | 5.4 |
| average | 5.6 | 5.7 | 5.6 | 5.6 | 5.6 |
| mean±SE | 0.1 | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |

| PS group | | | | | |
|----------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.13 | 4.7 | 5.9 | 7.1 | 8.6 | 8.4 |
| No.14 | 6.5 | 6.4 | | 9.9 | 10.3 |
| No.15 | 5.4 | 6.4 | 7.9 | 8.1 | 8.4 |
| No.16 | 6.2 | 6.6 | 7.1 | 7.8 | 8.6 |
| No.17 | 5.4 | 4.4 | 6.4 | 8.1 | 8.5 |
| No.18 | 5.4 | 6.5 | 8.5 | 9.4 | 10.1 |
| average | 5.6 | 6.0 | 7.4 | 8.7 | 9.1 |
| mean±SE | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.3 | 0.4 |

| ACEI group | | | | | |
|------------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.25 | 5.9 | 7.6 | 9.4 | 10.2 | 10.5 |
| No.26 | 6.2 | 7.6 | 8.0 | 10.1 | 10.1 |
| No.27 | 4.7 | 4.7 | 4.7 | 7.1 | 8.4 |
| No.28 | 5.2 | 6.4 | 7.4 | 7.4 | 8.4 |
| No.29 | 4.4 | 5.9 | 7.4 | 7.6 | 7.9 |
| No.30 | 4.9 | 5.2 | 7.4 | 8.9 | 10.1 |
| average | 5.2 | 6.2 | 7.4 | 8.6 | 9.2 |
| mean±SE | 0.3 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.5 |

| ARB group | | | | | |
|-----------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.31 | 5.6 | 5.3 | 6.3 | 6.9 | 7.0 |
| No.32 | 6.6 | 6.6 | 7.8 | 7.8 | 7.6 |
| No.33 | 5.3 | 6.2 | 6.9 | 7.1 | 7.4 |
| No.34 | 5.3 | 5.6 | 7.5 | 8.0 | 8.0 |
| No.35 | 5.1 | 4.9 | 5.7 | 7.1 | 7.0 |
| No.36 | 5.3 | 6.2 | 6.9 | 7.7 | 7.7 |
| average | 5.5 | 5.8 | 6.9 | 7.4 | 7.5 |
| mean±SE | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.2 | 0.2 |

**Table 30 Right ventricular wall thickness
long axis: end-systolic (%)**

| Sham group | | | | | | |
|------------|-------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.1 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 96.2 | 98.1 | |
| No.2 | 100.0 | 96.4 | 96.4 | 94.6 | 96.4 | |
| No.3 | 100.0 | 101.6 | 103.3 | 103.3 | 104.9 | |
| No.4 | 100.0 | 100.0 | 94.9 | 96.6 | 100.0 | |
| No.5 | 100.0 | 107.5 | 109.4 | 101.9 | 105.7 | |
| No.6 | 100.0 | 98.2 | 96.4 | 101.8 | 96.4 | |
| average | 100.0 | 100.6 | 100.1 | 99.1 | 100.3 | |
| mean±SE | 0.0 | 1.6 | 2.2 | 1.5 | 1.7 | |

| PS group | | | | | | |
|----------|-------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.13 | 100.0 | 125.5 | 151.1 | 183.0 | 178.7 | |
| No.14 | 100.0 | 98.5 | | 152.3 | 158.5 | |
| No.15 | 100.0 | 118.5 | 146.3 | 150.0 | 155.6 | |
| No.16 | 100.0 | 106.5 | 114.5 | 125.8 | 138.7 | |
| No.17 | 100.0 | 81.5 | 118.5 | 150.0 | 157.4 | |
| No.18 | 100.0 | 120.4 | 157.4 | 174.1 | 187.0 | |
| average | 100.0 | 108.5 | 137.6 | 155.9 | 162.6 | |
| mean±SE | 0.0 | 6.7 | 8.8 | 8.3 | 7.1 | |

| ACEI group | | | | | | |
|------------|-------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.25 | 100.0 | 128.8 | 159.3 | 172.9 | 178.0 | |
| No.26 | 100.0 | 122.6 | 129.0 | 162.9 | 162.9 | |
| No.27 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 151.1 | 178.7 | |
| No.28 | 100.0 | 123.1 | 142.3 | 142.3 | 161.5 | |
| No.29 | 100.0 | 134.1 | 168.2 | 172.7 | 179.5 | |
| No.30 | 100.0 | 106.1 | 151.0 | 181.6 | 206.1 | |
| average | 100.0 | 119.1 | 141.6 | 163.9 | 177.8 | |
| mean±SE | 0.0 | 5.4 | 10.0 | 6.1 | 6.6 | |

| ARB group | | | | | | |
|-----------|-------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.31 | 100.0 | 94.6 | 112.5 | 123.2 | 125.0 | |
| No.32 | 100.0 | 100.0 | 118.2 | 118.2 | 115.2 | |
| No.33 | 100.0 | 117.0 | 130.2 | 134.0 | 139.6 | |
| No.34 | 100.0 | 105.7 | 141.5 | 150.9 | 150.9 | |
| No.35 | 100.0 | 96.1 | 111.8 | 139.2 | 137.3 | |
| No.36 | 100.0 | 117.0 | 130.2 | 145.3 | 145.3 | |
| average | 100.0 | 105.1 | 124.1 | 135.1 | 135.5 | |
| mean±SE | 0.0 | 4.1 | 4.8 | 5.2 | 5.4 | |

**Table 31 Right ventricular wall thickness
long axis: end-diastolic (mm)**

| Sham group | | | | | |
|------------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.1 | 3.7 | 4.1 | 3.8 | 3.9 | 3.8 |
| No.2 | 3.9 | 3.9 | 3.9 | 3.9 | 3.9 |
| No.3 | 4.7 | 4.4 | 4.6 | 4.4 | 4.6 |
| No.4 | 4.2 | 4.4 | 4.4 | 4.4 | 4.4 |
| No.5 | 4.2 | 4.2 | 4.3 | 3.9 | 4.2 |
| No.6 | 3.8 | 3.7 | 3.8 | 3.9 | 4.2 |
| average | 4.1 | 4.1 | 4.1 | 4.1 | 4.2 |
| mean±SE | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |

| PS group | | | | | |
|----------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.13 | 4.4 | 4.9 | 6.2 | 7.2 | 7.1 |
| No.14 | 5.7 | 5.4 | | 8.4 | 8.7 |
| No.15 | 4.7 | 5.2 | 6.6 | 6.4 | 6.9 |
| No.16 | 3.8 | 4.2 | 4.8 | 5.7 | 6.4 |
| No.17 | 3.7 | 3.9 | 4.8 | 6.6 | 6.6 |
| No.18 | 4.4 | 5.7 | 6.4 | 6.4 | 7.1 |
| average | 4.5 | 4.9 | 5.8 | 6.8 | 7.1 |
| mean±SE | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.3 |

| ACEI group | | | | | |
|------------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.25 | 4.4 | 5.7 | 6.9 | 7.2 | 7.7 |
| No.26 | 4.4 | 6.2 | 6.6 | 7.1 | 6.9 |
| No.27 | 3.7 | 3.7 | 4.4 | 6.0 | 6.2 |
| No.28 | 3.9 | 4.9 | 5.2 | 5.2 | 5.7 |
| No.29 | 3.9 | 5.2 | 5.9 | 6.2 | 6.4 |
| No.30 | 3.4 | 4.7 | 6.2 | 6.2 | 7.1 |
| average | 4.0 | 5.1 | 5.9 | 6.3 | 6.7 |
| mean±SE | 0.2 | 0.4 | 0.4 | 0.3 | 0.3 |

| ARB group | | | | | |
|-----------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.31 | 4.2 | 4.4 | 5.3 | 5.7 | 5.7 |
| No.32 | 4.6 | 5.2 | 5.3 | 6.0 | 6.2 |
| No.33 | 4.2 | 5.2 | 5.3 | 6.1 | 5.7 |
| No.34 | 4.2 | 4.4 | 5.6 | 6.5 | 6.4 |
| No.35 | 3.7 | 3.5 | 4.2 | 5.0 | 4.9 |
| No.36 | 3.7 | 4.4 | 5.7 | 6.0 | 6.3 |
| average | 4.1 | 4.5 | 5.2 | 5.9 | 5.9 |
| mean±SE | 0.1 | 0.3 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |

**Table 32 Right ventricular wall thickness
long axis: end-diastolic (%)**

| Sham group | | | | | | |
|------------|-------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.1 | 100.0 | 110.8 | 102.7 | 105.4 | 102.7 | |
| No.2 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | |
| No.3 | 100.0 | 93.6 | 97.9 | 93.6 | 97.9 | |
| No.4 | 100.0 | 104.8 | 104.8 | 104.8 | 104.8 | |
| No.5 | 100.0 | 100.0 | 102.4 | 92.9 | 100.0 | |
| No.6 | 100.0 | 97.4 | 100.0 | 102.6 | 110.5 | |
| average | 100.0 | 101.1 | 101.3 | 99.9 | 102.6 | |
| mean±SE | 0.0 | 2.4 | 1.0 | 2.2 | 1.9 | |

| PS group | | | | | | |
|----------|-------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.13 | 100.0 | 111.4 | 140.9 | 163.6 | 161.4 | |
| No.14 | 100.0 | 94.7 | | 147.4 | 152.6 | |
| No.15 | 100.0 | 110.6 | 140.4 | 136.2 | 146.8 | |
| No.16 | 100.0 | 110.5 | 126.3 | 150.0 | 168.4 | |
| No.17 | 100.0 | 105.4 | 129.7 | 178.4 | 178.4 | |
| No.18 | 100.0 | 129.5 | 145.5 | 145.5 | 161.4 | |
| average | 100.0 | 110.4 | 136.6 | 153.5 | 161.5 | |
| mean±SE | 0.0 | 4.6 | 3.6 | 6.2 | 4.6 | |

| ACEI group | | | | | | |
|------------|-------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.25 | 100.0 | 129.5 | 156.8 | 163.6 | 175.0 | |
| No.26 | 100.0 | 140.9 | 150.0 | 161.4 | 156.8 | |
| No.27 | 100.0 | 100.0 | 118.9 | 162.2 | 167.6 | |
| No.28 | 100.0 | 125.6 | 133.3 | 133.3 | 146.2 | |
| No.29 | 100.0 | 133.3 | 151.3 | 159.0 | 164.1 | |
| No.30 | 100.0 | 138.2 | 182.4 | 182.4 | 208.8 | |
| average | 100.0 | 127.9 | 148.8 | 160.3 | 169.7 | |
| mean±SE | 0.0 | 6.0 | 8.8 | 6.4 | 8.8 | |

| ARB group | | | | | | |
|-----------|-------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.31 | 100.0 | 104.8 | 126.2 | 135.7 | 135.7 | |
| No.32 | 100.0 | 113.0 | 115.2 | 130.4 | 134.8 | |
| No.33 | 100.0 | 123.8 | 126.2 | 145.2 | 135.7 | |
| No.34 | 100.0 | 104.8 | 133.3 | 154.8 | 152.4 | |
| No.35 | 100.0 | 94.6 | 113.5 | 135.1 | 132.4 | |
| No.36 | 100.0 | 118.9 | 154.1 | 162.2 | 170.3 | |
| average | 100.0 | 110.0 | 128.1 | 143.9 | 143.5 | |
| mean±SE | 0.0 | 4.4 | 6.0 | 5.1 | 6.1 | |

Table 33 Right ventricular myocyte diameter (μm)

| Sham group | | PS group | | ACEI group | | ARB group | |
|---------------|-------|---------------|-------|---------------|-------|---------------|-------|
| No.01 | 27.94 | No.13 | 34.04 | No.25 | 32.05 | No.31 | 31.10 |
| No.02 | 30.63 | No.14 | 32.17 | No.26 | 33.80 | No.32 | 28.71 |
| No.03 | 28.77 | No.15 | 37.50 | No.27 | 35.00 | No.33 | 29.68 |
| No.04 | 27.68 | No.16 | 36.25 | No.28 | 31.48 | No.34 | 29.25 |
| No.05 | 28.56 | No.17 | 38.31 | No.29 | 32.15 | No.35 | 31.88 |
| No.06 | 27.25 | No.18 | 34.41 | No.30 | 34.80 | No.36 | 29.41 |
| average | 28.47 | average | 35.45 | average | 33.21 | average | 30.00 |
| mean \pm SE | 0.49 | mean \pm SE | 0.95 | mean \pm SE | 0.62 | mean \pm SE | 0.50 |

**Table 34 Fibrous tissue area
(Interstitial)**

| Sham group | | PS group | | ACEI group | | ARB group | |
|------------|------|----------|------|------------|------|-----------|------|
| No.01 | 1.44 | No.13 | 3.83 | No.25 | 3.23 | No.31 | 1.23 |
| No.02 | 1.32 | No.14 | 1.87 | No.26 | 5.02 | No.32 | 1.45 |
| No.03 | 0.65 | No.15 | 3.89 | No.27 | 3.42 | No.33 | 1.38 |
| No.04 | 1.16 | No.16 | 3.80 | No.28 | 2.91 | No.34 | 1.08 |
| No.05 | 0.77 | No.17 | 2.34 | No.29 | 1.59 | No.35 | 1.26 |
| No.06 | 0.56 | No.18 | 2.95 | No.30 | 3.58 | No.36 | 1.47 |
| average | 0.98 | average | 3.11 | average | 3.29 | average | 1.31 |
| mean±SE | 0.15 | mean±SE | 0.35 | mean±SE | 0.45 | mean±SE | 0.06 |

| Sham group | | PS group | | ACEI group | | ARB group | |
|------------|------|----------|------|------------|------|-----------|------|
| No.01 | 0.39 | No.13 | 4.39 | No.25 | 2.75 | No.31 | 1.40 |
| No.02 | 0.69 | No.14 | 1.47 | No.26 | 3.99 | No.32 | 1.18 |
| No.03 | 0.33 | No.15 | 2.90 | No.27 | 2.37 | No.33 | 1.32 |
| No.04 | 0.46 | No.16 | 2.55 | No.28 | 1.14 | No.34 | 1.38 |
| No.05 | 0.38 | No.17 | 3.51 | No.29 | 1.33 | No.35 | 1.11 |
| No.06 | 0.71 | No.18 | 3.28 | No.30 | 4.44 | No.36 | 1.26 |
| average | 0.49 | average | 3.02 | average | 2.67 | average | 1.27 |
| mean±SE | 0.07 | mean±SE | 0.40 | mean±SE | 0.55 | mean±SE | 0.05 |

**Table 35 Fibrous tissue area
(perivascular)**

epicardium (%)

| Sham group | | PS group | | ACEI group | | ARB group | |
|------------|------|----------|------|------------|------|-----------|------|
| No.01 | 2.32 | No.13 | 3.40 | No.25 | 2.17 | No.31 | 3.58 |
| No.02 | 1.76 | No.14 | 5.24 | No.26 | 4.33 | No.32 | 2.13 |
| No.03 | 1.54 | No.15 | 6.81 | No.27 | 4.76 | No.33 | 2.55 |
| No.04 | 1.53 | No.16 | 2.90 | No.28 | 4.77 | No.34 | 2.79 |
| No.05 | 1.51 | No.17 | 5.13 | No.29 | 4.79 | No.35 | 2.45 |
| No.06 | 1.71 | No.18 | 5.60 | No.30 | 7.12 | No.36 | 3.30 |
| average | 1.73 | average | 4.85 | average | 4.66 | average | 2.80 |
| mean±SE | 0.13 | mean±SE | 0.61 | mean±SE | 0.64 | mean±SE | 0.22 |

endocardium (%)

| Sham group | | PS group | | ACEI group | | ARB group | |
|------------|------|----------|------|------------|------|-----------|------|
| No.01 | 2.49 | No.13 | 6.86 | No.25 | 4.39 | No.31 | 2.66 |
| No.02 | 1.92 | No.14 | 7.59 | No.26 | 7.22 | No.32 | 2.27 |
| No.03 | 1.42 | No.15 | 6.00 | No.27 | 4.01 | No.33 | 2.66 |
| No.04 | 1.42 | No.16 | 4.67 | No.28 | 3.87 | No.34 | 2.07 |
| No.05 | 1.52 | No.17 | 5.96 | No.29 | 3.21 | No.35 | 2.05 |
| No.06 | 1.81 | No.18 | 5.69 | No.30 | 6.71 | No.36 | 1.95 |
| average | 1.76 | average | 6.13 | average | 4.90 | average | 2.28 |
| mean±SE | 0.17 | mean±SE | 0.41 | mean±SE | 0.67 | mean±SE | 0.13 |

Table 36 Blood renin-angiotensin-aldosterone system

ACE activity (IU)

| Sham group | | |
|------------|------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.1 | 4.5 | 3.5 |
| No.2 | 4.9 | 3.6 |
| No.3 | 7.9 | 4.2 |
| No.4 | 5.6 | 5.9 |
| No.5 | 4.9 | 5.3 |
| No.6 | 5.0 | 3.3 |
| average | 5.5 | 4.3 |
| mean±SE | 0.5 | 0.4 |

| PS group | | |
|----------|------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.13 | 5.3 | 5.8 |
| No.14 | 5.9 | 5.9 |
| No.15 | 5.8 | 5.4 |
| No.16 | 7.4 | 4.9 |
| No.17 | 6.8 | 5.8 |
| No.18 | 4.3 | 4.2 |
| average | 5.9 | 5.3 |
| mean±SE | 0.4 | 0.3 |

| ACEI group | | |
|------------|------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.25 | 5.3 | 1.9 |
| No.26 | 5.3 | 1.2 |
| No.27 | 5.3 | 1.8 |
| No.28 | 4.8 | 2.0 |
| No.29 | 5.9 | 1.8 |
| No.30 | 4.4 | 1.3 |
| average | 5.2 | 1.7 |
| mean±SE | 0.2 | 0.1 |

| ARB group | | |
|-----------|------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.31 | 4.8 | 4.2 |
| No.32 | 4.3 | 5.2 |
| No.33 | 9.4 | 6.1 |
| No.34 | 6.9 | 5.0 |
| No.35 | 5.8 | 5.0 |
| No.36 | 6.4 | 7.2 |
| average | 6.3 | 5.5 |
| mean±SE | 0.7 | 0.4 |

Table 37 Blood renin-angiotensin-aldosterone system

PRA activity (ng/ml·h)

| Sham group | | |
|------------|------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.1 | 0.7 | 0.2 |
| No.2 | 1.9 | 1.5 |
| No.3 | 1.2 | 0.3 |
| No.4 | 1.0 | 1.3 |
| No.5 | 1.3 | 2.9 |
| No.6 | 1.4 | 1.9 |
| average | 1.3 | 1.4 |
| mean±SE | 0.2 | 0.4 |

| PS group | | |
|----------|------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.13 | 0.8 | 0.7 |
| No.14 | 1.0 | 0.9 |
| No.15 | 0.7 | 1.3 |
| No.16 | 0.4 | 1.1 |
| No.17 | 0.4 | 1.3 |
| No.18 | 1.6 | 0.1 |
| average | 0.8 | 0.9 |
| mean±SE | 0.2 | 0.2 |

| ACEI group | | |
|------------|------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.25 | 0.8 | 1.3 |
| No.26 | 0.9 | 2.0 |
| No.27 | 1.9 | 4.7 |
| No.28 | 1.1 | 1.3 |
| No.29 | 0.8 | 8.4 |
| No.30 | 0.3 | 1.9 |
| average | 1.0 | 3.3 |
| mean±SE | 0.2 | 1.1 |

| ARB group | | |
|-----------|------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.31 | 1.4 | 11.3 |
| No.32 | 0.8 | 3.9 |
| No.33 | 1.2 | 6.8 |
| No.34 | 0.9 | 10.0 |
| No.35 | 1.7 | 14.6 |
| No.36 | 1.2 | 4.2 |
| average | 1.2 | 8.5 |
| mean±SE | 0.1 | 1.7 |

Table 38 Blood renin-angiotensin-aldosterone system

ANG I (pg/ml)

| Sham group | | |
|------------|--------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.1 | 553.0 | 266.0 |
| No.2 | 1151.0 | 571.0 |
| No.3 | 332.0 | 517.0 |
| No.4 | 564.0 | 620.0 |
| No.5 | 486.0 | 804.0 |
| No.6 | 335.0 | 251.0 |
| average | 570.2 | 504.8 |
| mean±SE | 123.4 | 87.3 |

| PS group | | |
|----------|-------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.13 | 453.0 | 392.0 |
| No.14 | 314.0 | 273.0 |
| No.15 | 327.0 | 541.0 |
| No.16 | 146.0 | 408.0 |
| No.17 | 177.0 | 364.0 |
| No.18 | 491.0 | 157.0 |
| average | 318.0 | 355.8 |
| mean±SE | 57.1 | 53.2 |

| ACEI group | | |
|------------|-------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.25 | 278.0 | 709.0 |
| No.26 | 592.0 | 955.0 |
| No.27 | 572.0 | 2317.0 |
| No.28 | 278.0 | 699.0 |
| No.29 | 585.0 | 3460.0 |
| No.30 | 171.0 | 1318.0 |
| average | 412.7 | 1576.3 |
| mean±SE | 77.9 | 449.9 |

| ARB group | | |
|-----------|--------|---------|
| | 0day | 60days |
| No.31 | 1059.0 | 10014.0 |
| No.32 | 434.0 | 3908.0 |
| No.33 | 628.0 | 3042.0 |
| No.34 | 613.0 | 4003.0 |
| No.35 | 664.0 | 6272.0 |
| No.36 | 782.0 | 3812.0 |
| average | 696.7 | 5175.2 |
| mean±SE | 85.7 | 1064.7 |

Table 39 Blood renin-angiotensin-aldosterone system

ANG II (pg/ml)

| Sham group | | |
|------------|------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.1 | 10.0 | 10.0 |
| No.2 | 60.0 | 10.0 |
| No.3 | 15.0 | 10.0 |
| No.4 | 10.0 | 10.0 |
| No.5 | 19.0 | 36.0 |
| No.6 | 10.0 | 10.0 |
| average | 20.7 | 14.3 |
| mean±SE | 8.0 | 4.3 |

| PS group | | |
|----------|------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.13 | 10.0 | 10.0 |
| No.14 | 10.0 | 10.0 |
| No.15 | 10.0 | 10.0 |
| No.16 | 10.0 | 10.0 |
| No.17 | 10.0 | 10.0 |
| No.18 | 10.0 | 10.0 |
| average | 10.0 | 10.0 |
| mean±SE | 0.0 | 0.0 |

| ACEI group | | |
|------------|------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.25 | 10.0 | 10.0 |
| No.26 | 10.0 | 12.0 |
| No.27 | 10.0 | 68.0 |
| No.28 | 10.0 | 10.0 |
| No.29 | 10.0 | 10.0 |
| No.30 | 10.0 | 10.0 |
| average | 10.0 | 20.0 |
| mean±SE | 0.0 | 9.6 |

| ARB group | | |
|-----------|------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.31 | 80.0 | 486.0 |
| No.32 | 10.0 | 272.0 |
| No.33 | 10.0 | 68.0 |
| No.34 | 10.0 | 113.0 |
| No.35 | 51.0 | 210.0 |
| No.36 | 67.0 | 107.0 |
| average | 38.0 | 209.3 |
| mean±SE | 13.1 | 63.3 |

Table 40 Blood renin-angiotensin-aldosterone system

ALD (pg/ml)

| Sham group | | |
|------------|------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.1 | 10.0 | 22.0 |
| No.2 | 54.0 | 27.0 |
| No.3 | 19.0 | 17.0 |
| No.4 | 10.0 | 22.0 |
| No.5 | 50.0 | 10.0 |
| No.6 | 16.0 | 26.0 |
| average | 26.5 | 20.7 |
| mean±SE | 8.2 | 2.6 |

| PS group | | |
|----------|-------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.13 | 36.0 | 32.0 |
| No.14 | 48.0 | 56.0 |
| No.15 | 22.0 | 22.0 |
| No.16 | 32.0 | 10.0 |
| No.17 | 39.0 | 35.0 |
| No.18 | 109.0 | 10.0 |
| average | 47.7 | 27.5 |
| mean±SE | 12.8 | 7.1 |

| ACEI group | | |
|------------|-------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.25 | 37.0 | 35.0 |
| No.26 | 52.0 | 10.0 |
| No.27 | 102.0 | 80.0 |
| No.28 | 55.0 | 51.0 |
| No.29 | 29.0 | 82.0 |
| No.30 | 10.0 | 26.0 |
| average | 47.5 | 47.3 |
| mean±SE | 12.8 | 13.2 |

| ARB group | | |
|-----------|------|--------|
| | 0day | 60days |
| No.31 | 60.0 | 52.0 |
| No.32 | 26.0 | 10.0 |
| No.33 | 22.0 | 14.0 |
| No.34 | 10.0 | 18.0 |
| No.35 | 39.0 | 10.0 |
| No.36 | 10.0 | 10.0 |
| average | 27.8 | 19.0 |
| mean±SE | 7.8 | 6.7 |

Table 41 ACE and chymase activity in right ventricular

ACE activity (mU/g tissue)

| Sham group | | PS group | | ACEI group | | ARB group | |
|------------|------|----------|------|------------|------|-----------|------|
| No.1 | 2.33 | No.13 | 3.21 | No.25 | 1.90 | No.31 | 1.64 |
| No.2 | 2.05 | No.14 | 2.57 | No.26 | 2.08 | No.32 | 1.83 |
| No.3 | 1.57 | No.15 | 2.55 | No.27 | 3.10 | No.33 | 1.80 |
| No.4 | 1.27 | No.16 | 2.72 | No.28 | 2.51 | No.34 | 5.57 |
| No.5 | 1.12 | No.17 | 3.30 | No.29 | 1.29 | No.35 | 1.87 |
| No.6 | 2.77 | No.18 | 1.78 | No.30 | 0.94 | No.36 | 4.08 |
| average | 1.85 | average | 2.69 | average | 1.97 | average | 2.80 |
| mean±SE | 0.26 | mean±SE | 0.22 | mean±SE | 0.32 | mean±SE | 0.67 |

Chymase activity (nmol/min/g)

| Sham group | | PS group | | ACEI group | | ARB group | |
|------------|-------|----------|-------|------------|-------|-----------|-------|
| No.1 | 15.92 | No.13 | 14.67 | No.25 | 43.52 | No.31 | 22.87 |
| No.2 | 18.55 | No.14 | 23.06 | No.26 | 47.78 | No.32 | 40.17 |
| No.3 | 29.92 | No.15 | 11.13 | No.27 | 95.56 | No.33 | 75.49 |
| No.4 | 23.63 | No.16 | 27.32 | No.28 | 73.14 | No.34 | 8.27 |
| No.5 | 16.91 | No.17 | 23.74 | No.29 | 40.91 | No.35 | 18.80 |
| No.6 | 19.33 | No.18 | 12.25 | No.30 | 28.31 | No.36 | 29.94 |
| average | 20.71 | average | 18.70 | average | 54.87 | average | 32.59 |
| mean±SE | 2.14 | mean±SE | 2.79 | mean±SE | 10.11 | mean±SE | 9.63 |

| Control group | | | |
|---------------|--------|------------|-----|
| | age(m) | weight(kg) | sex |
| No.13 | 15.7 | 8.9 | ♀ |
| No.14 | 15.7 | 13.5 | ♂ |
| No.15 | 15.6 | 9.1 | ♀ |
| No.16 | 17.0 | 9.8 | ♂ |
| No.17 | 16.0 | 8.7 | ♀ |
| No.18 | 16.6 | 10.1 | ♂ |
| average | 16.1 | 10.0 | |
| mean±SE | 0.2 | 0.7 | |

| ARB-1 group | | | |
|-------------|--------|------------|-----|
| | age(m) | weight(kg) | sex |
| No.31 | 13.3 | 9.3 | ♀ |
| No.32 | 14.5 | 10.6 | ♂ |
| No.33 | 12.6 | 9.5 | ♀ |
| No.34 | 14.0 | 10.4 | ♂ |
| No.35 | 13.1 | 8.4 | ♀ |
| No.36 | 14.8 | 12.0 | ♂ |
| average | 13.7 | 10.0 | |
| mean±SE | 0.3 | 0.5 | |

| ARB-10 group | | | |
|--------------|--------|------------|-----|
| | age(m) | weight(kg) | sex |
| No.37 | 11.9 | 9.0 | ♀ |
| No.38 | 11.8 | 9.9 | ♂ |
| No.39 | 12.3 | 7.8 | ♀ |
| No.40 | 12.6 | 10.0 | ♂ |
| No.41 | 14.8 | 8.3 | ♀ |
| No.42 | 15.0 | 11.0 | ♂ |
| average | 13.1 | 9.3 | |
| mean±SE | 0.6 | 0.5 | |

Table 43 Vertebral heart size: VHS

| Control group | | | | | | |
|---------------|------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.13 | 10.5 | 11.0 | 10.7 | 9.8 | 10.8 | |
| No.14 | 9.4 | 10.6 | | 10.3 | 10.2 | |
| No.15 | 10.9 | 11.1 | 10.5 | 10.8 | 10.4 | |
| No.16 | 10.8 | 10.9 | 11.3 | 11.8 | 11.3 | |
| No.17 | 10.6 | 10.9 | 10.8 | 10.7 | 11.2 | |
| No.18 | 10.8 | 11.0 | 11.0 | 10.5 | 11.2 | |
| average | 10.5 | 10.9 | 10.9 | 10.7 | 10.9 | |
| mean±SE | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.3 | 0.2 | |

| ARB-1 group | | | | | | |
|-------------|------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.31 | 10.5 | 11.1 | 10.6 | 10.7 | 10.7 | |
| No.32 | 10.6 | 11.8 | 11.3 | 11.2 | 11.4 | |
| No.33 | 9.9 | 10.9 | 9.7 | 10.2 | 9.7 | |
| No.34 | 10.8 | 10.9 | 10.4 | 10.6 | 10.1 | |
| No.35 | 10.6 | 11.0 | 10.2 | 10.4 | 10.9 | |
| No.36 | 10.4 | 10.3 | 10.2 | 10.2 | 10.1 | |
| average | 10.5 | 11.0 | 10.4 | 10.6 | 10.5 | |
| mean±SE | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | |

| ARB-10 group | | | | | | |
|--------------|------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.37 | 10.6 | 10.7 | 10.8 | 10.5 | 10.9 | |
| No.38 | 10.3 | 10.9 | 11.1 | 10.5 | 10.3 | |
| No.39 | 9.9 | 10.6 | 10.1 | 10.2 | 10.0 | |
| No.40 | 10.2 | 11.1 | 10.8 | 11.0 | 11.4 | |
| No.41 | 10.2 | 10.1 | 9.6 | 10.0 | 9.7 | |
| No.42 | 10.6 | 10.5 | 10.4 | 10.5 | 10.2 | |
| average | 10.3 | 10.7 | 10.5 | 10.5 | 10.4 | |
| mean±SE | 0.1 | 0.1 | 0.2 | 0.1 | 0.3 | |

Table 44 Vertebral heart size: VHS(%)

| Control group | | | | | | |
|---------------|-------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.13 | 100.0 | 104.8 | 101.9 | 93.3 | 102.9 | |
| No.14 | 100.0 | 112.8 | | 109.6 | 108.5 | |
| No.15 | 100.0 | 101.8 | 96.3 | 99.1 | 95.4 | |
| No.16 | 100.0 | 100.9 | 104.6 | 109.3 | 104.6 | |
| No.17 | 100.0 | 102.8 | 101.9 | 100.9 | 105.7 | |
| No.18 | 100.0 | 101.9 | 101.9 | 97.2 | 103.7 | |
| average | 100.0 | 104.2 | 101.3 | 101.6 | 103.5 | |
| mean±SE | 0.0 | 1.8 | 1.4 | 2.7 | 1.8 | |

| ARB-1 group | | | | | | |
|-------------|-------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.31 | 100.0 | 105.7 | 101.0 | 101.9 | 101.9 | |
| No.32 | 100.0 | 111.3 | 106.6 | 105.7 | 107.5 | |
| No.33 | 100.0 | 110.1 | 98.0 | 103.0 | 98.0 | |
| No.34 | 100.0 | 100.9 | 96.3 | 98.1 | 93.5 | |
| No.35 | 100.0 | 103.8 | 96.2 | 98.1 | 102.8 | |
| No.36 | 100.0 | 99.0 | 98.1 | 98.1 | 97.1 | |
| average | 100.0 | 105.1 | 99.4 | 100.8 | 100.1 | |
| mean±SE | 0.0 | 2.0 | 1.6 | 1.3 | 2.0 | |

| ARB-10 group | | | | | | |
|--------------|-------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.37 | 100.0 | 100.9 | 101.9 | 99.1 | 102.8 | |
| No.38 | 100.0 | 105.8 | 107.8 | 101.9 | 100.0 | |
| No.39 | 100.0 | 107.1 | 102.0 | 103.0 | 101.0 | |
| No.40 | 100.0 | 108.8 | 105.9 | 107.8 | 111.8 | |
| No.41 | 100.0 | 99.0 | 94.1 | 98.0 | 95.1 | |
| No.42 | 100.0 | 99.1 | 98.1 | 99.1 | 96.2 | |
| average | 100.0 | 103.5 | 101.6 | 101.5 | 101.2 | |
| mean±SE | 0.0 | 1.8 | 2.0 | 1.5 | 2.4 | |

Table 45 Cardiac thoracis ratio: CTR

| Control group | | | | | |
|---------------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.13 | 56.3 | 66.3 | 64.4 | 61.8 | 64.7 |
| No.14 | 60.2 | 65.4 | | 65.3 | 71.6 |
| No.15 | 65.4 | 71.1 | 70.2 | 67.6 | 65.7 |
| No.16 | 65.8 | 60.1 | 62.5 | 63.8 | 66.8 |
| No.17 | 63.4 | 62.1 | 66.8 | 65.9 | 65.0 |
| No.18 | 63.3 | 71.2 | 73.6 | 70.6 | 68.9 |
| average | 62.4 | 66.0 | 67.5 | 65.8 | 67.1 |
| mean±SE | 1.5 | 1.9 | 2.0 | 1.2 | 1.1 |

| ARB-1 group | | | | | |
|-------------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.31 | 61.0 | 59.4 | 60.3 | 58.8 | 57.0 |
| No.32 | 55.2 | 61.2 | 60.9 | 60.3 | 65.4 |
| No.33 | 58.2 | 62.6 | 61.3 | 63.3 | 61.9 |
| No.34 | 59.3 | 59.7 | 57.8 | 60.5 | 63.5 |
| No.35 | 61.9 | 64.2 | 62.8 | 64.1 | 63.2 |
| No.36 | 58.8 | 62.6 | 61.0 | 59.1 | 65.7 |
| average | 59.1 | 61.6 | 60.7 | 61.0 | 62.8 |
| mean±SE | 1.0 | 0.8 | 0.7 | 0.9 | 1.3 |

| ARB-10 group | | | | | |
|--------------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.37 | 63.7 | 66.5 | 65.6 | 65.6 | 65.2 |
| No.38 | 61.8 | 64.4 | 63.9 | 63.5 | 65.7 |
| No.39 | 64.9 | 69.2 | 67.0 | 65.4 | 70.4 |
| No.40 | 63.7 | 66.9 | 65.4 | 64.2 | 65.2 |
| No.41 | 56.9 | 59.7 | 62.5 | 66.6 | 66.1 |
| No.42 | 55.6 | 63.5 | 62.4 | 63.7 | 59.7 |
| average | 61.1 | 65.0 | 64.5 | 64.8 | 65.4 |
| mean±SE | 1.6 | 1.3 | 0.8 | 0.5 | 1.4 |

Table 46 Cardiac thoracis ratio: CTR (%)

| Control group | | | | | | |
|---------------|-------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.13 | 100.0 | 117.8 | 114.4 | 109.8 | 114.9 | |
| No.14 | 100.0 | 108.6 | | 108.5 | 118.9 | |
| No.15 | 100.0 | 108.7 | 107.3 | 103.4 | 100.5 | |
| No.16 | 100.0 | 91.3 | 95.0 | 97.0 | 101.5 | |
| No.17 | 100.0 | 97.9 | 105.4 | 103.9 | 102.5 | |
| No.18 | 100.0 | 112.5 | 116.3 | 111.5 | 108.8 | |
| average | 100.0 | 106.1 | 107.7 | 105.7 | 107.9 | |
| mean±SE | 0.0 | 4.0 | 3.8 | 2.2 | 3.1 | |

| ARB-1 group | | | | | | |
|-------------|-------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.31 | 100.0 | 97.4 | 98.9 | 96.4 | 93.4 | |
| No.32 | 100.0 | 110.9 | 110.3 | 109.2 | 118.5 | |
| No.33 | 100.0 | 107.6 | 105.3 | 108.8 | 106.4 | |
| No.34 | 100.0 | 100.7 | 97.5 | 102.0 | 107.1 | |
| No.35 | 100.0 | 103.7 | 101.5 | 103.6 | 102.1 | |
| No.36 | 100.0 | 106.5 | 103.7 | 100.5 | 111.7 | |
| average | 100.0 | 104.4 | 102.9 | 103.4 | 106.5 | |
| mean±SE | 0.0 | 2.0 | 1.9 | 2.0 | 3.5 | |

| ARB-10 group | | | | | | |
|--------------|-------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.37 | 100.0 | 104.4 | 103.0 | 103.0 | 102.4 | |
| No.38 | 100.0 | 104.2 | 103.4 | 102.8 | 106.3 | |
| No.39 | 100.0 | 106.6 | 103.2 | 100.8 | 108.5 | |
| No.40 | 100.0 | 105.0 | 102.7 | 100.8 | 102.4 | |
| No.41 | 100.0 | 104.9 | 109.8 | 117.0 | 116.2 | |
| No.42 | 100.0 | 114.2 | 112.2 | 114.6 | 107.4 | |
| average | 100.0 | 106.6 | 105.7 | 106.5 | 107.2 | |
| mean±SE | 1.6 | 1.3 | 0.8 | 0.5 | 1.4 | |

Table 47 Fractional shortening: FS

| Control group | | | | | |
|---------------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.13 | 33.5 | 21.1 | 38.4 | 35.0 | 37.4 |
| No.14 | 37.4 | 33.7 | | 38.8 | 42.4 |
| No.15 | 36.8 | 22.1 | 36.0 | 39.9 | 43.8 |
| No.16 | 35.5 | 25.1 | 37.5 | 33.1 | 39.3 |
| No.17 | 38.9 | 22.4 | 34.9 | 51.0 | 50.1 |
| No.18 | 36.2 | 24.7 | 37.0 | 45.0 | 43.7 |
| average | 36.4 | 24.9 | 36.8 | 40.5 | 42.8 |
| mean±SE | 0.7 | 1.9 | 0.6 | 2.7 | 1.8 |

| ARB-1 group | | | | | |
|-------------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.31 | 40.9 | 25.2 | 31.7 | 37.7 | 43.8 |
| No.32 | 35.3 | 38.4 | 39.1 | 38.5 | 35.6 |
| No.33 | 33.8 | 38.4 | 40.6 | 44.1 | 42.8 |
| No.34 | 36.2 | 26.8 | 36.0 | 36.0 | 36.2 |
| No.35 | 36.1 | 36.3 | 34.6 | 39.8 | 42.1 |
| No.36 | 37.4 | 29.4 | 36.3 | 34.0 | 34.8 |
| average | 36.6 | 32.4 | 36.4 | 38.4 | 39.2 |
| mean±SE | 1.0 | 2.4 | 1.3 | 1.4 | 1.7 |

| ARB-10 group | | | | | |
|--------------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.37 | 38.1 | 41.0 | 38.5 | 40.2 | 39.5 |
| No.38 | 36.7 | 30.9 | 39.9 | 50.3 | 50.7 |
| No.39 | 37.0 | 37.5 | 41.4 | 43.5 | 44.7 |
| No.40 | 31.0 | 29.8 | 40.6 | 38.6 | 37.6 |
| No.41 | 49.9 | 35.6 | 50.0 | 37.2 | 47.3 |
| No.42 | 34.3 | 38.0 | 36.5 | 38.0 | 46.5 |
| average | 37.8 | 35.5 | 41.2 | 41.3 | 44.4 |
| mean±SE | 2.6 | 1.8 | 1.9 | 2.0 | 2.0 |

Table 48 Fractional shortening: FS (%)

| Control group | | | | | |
|---------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.13 | 100.0 | 63.0 | 114.6 | 104.5 | 111.6 |
| No.14 | 100.0 | 90.1 | | 103.7 | 113.4 |
| No.15 | 100.0 | 60.1 | 97.8 | 108.4 | 119.0 |
| No.16 | 100.0 | 70.7 | 105.6 | 93.2 | 110.7 |
| No.17 | 100.0 | 57.6 | 89.7 | 131.1 | 128.8 |
| No.18 | 100.0 | 68.2 | 102.2 | 124.3 | 120.7 |
| average | 100.0 | 68.3 | 102.0 | 110.9 | 117.4 |
| mean±SE | 0.0 | 4.8 | 4.1 | 5.8 | 2.8 |

| ARB-1 group | | | | | |
|-------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.31 | 100.0 | 61.6 | 77.5 | 92.2 | 107.1 |
| No.32 | 100.0 | 108.8 | 110.8 | 109.1 | 100.8 |
| No.33 | 100.0 | 113.6 | 120.1 | 130.5 | 126.6 |
| No.34 | 100.0 | 74.0 | 99.4 | 99.4 | 100.0 |
| No.35 | 100.0 | 100.6 | 95.8 | 110.2 | 116.6 |
| No.36 | 100.0 | 78.6 | 97.1 | 90.9 | 93.0 |
| average | 100.0 | 89.5 | 100.1 | 105.4 | 107.4 |
| mean±SE | 0.0 | 8.6 | 5.9 | 6.0 | 5.0 |

| ARB-10 group | | | | | |
|--------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.37 | 100.0 | 107.6 | 101.0 | 105.5 | 103.7 |
| No.38 | 100.0 | 84.2 | 108.7 | 137.1 | 138.1 |
| No.39 | 100.0 | 101.4 | 111.9 | 117.6 | 120.8 |
| No.40 | 100.0 | 96.1 | 131.0 | 124.5 | 121.3 |
| No.41 | 100.0 | 71.3 | 100.2 | 74.5 | 94.8 |
| No.42 | 100.0 | 110.8 | 106.4 | 110.8 | 135.6 |
| average | 100.0 | 95.2 | 109.9 | 111.7 | 119.0 |
| mean±SE | 0.0 | 6.1 | 4.6 | 8.7 | 7.0 |

Table 49 Ejection fraction: EF

| Control group | | | | | |
|---------------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.13 | 64.5 | 45.8 | 70.7 | 66.2 | 68.8 |
| No.14 | 68.9 | 63.5 | | 71.2 | 74.1 |
| No.15 | 68.4 | 48.5 | 67.8 | 72.4 | 76.6 |
| No.16 | 66.7 | 51.7 | 69.3 | 63.1 | 71.2 |
| No.17 | 70.9 | 48.8 | 67.0 | 84.8 | 83.3 |
| No.18 | 67.3 | 50.9 | 69.2 | 77.7 | 76.2 |
| average | 67.8 | 51.5 | 68.8 | 72.6 | 75.0 |
| mean±SE | 0.9 | 2.5 | 0.6 | 3.2 | 2.1 |

| ARB-1 group | | | | | |
|-------------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.31 | 73.7 | 52.3 | 61.7 | 69.7 | 76.8 |
| No.32 | 65.7 | 70.1 | 70.8 | 70.6 | 66.3 |
| No.33 | 63.4 | 70.6 | 73.1 | 76.6 | 74.7 |
| No.34 | 66.8 | 54.2 | 67.2 | 67.2 | 67.4 |
| No.35 | 67.6 | 67.9 | 65.8 | 72.7 | 74.8 |
| No.36 | 68.6 | 58.6 | 67.6 | 64.2 | 65.2 |
| average | 67.6 | 62.3 | 67.7 | 70.2 | 70.9 |
| mean±SE | 1.4 | 3.4 | 1.6 | 1.8 | 2.1 |

| ARB-10 group | | | | | |
|--------------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.37 | 70.2 | 73.9 | 70.7 | 72.6 | 72.0 |
| No.38 | 67.7 | 61.5 | 72.6 | 83.0 | 83.1 |
| No.39 | 69.2 | 70.9 | 74.7 | 77.0 | 77.9 |
| No.40 | 60.0 | 58.7 | 73.0 | 70.4 | 68.9 |
| No.41 | 78.8 | 68.2 | 83.2 | 69.3 | 80.4 |
| No.42 | 64.5 | 70.7 | 68.0 | 69.7 | 79.0 |
| average | 68.4 | 67.3 | 73.7 | 73.7 | 76.9 |
| mean±SE | 2.6 | 2.4 | 2.1 | 2.2 | 2.2 |

Table 50 Ejection fraction: EF (%)

| Control group | | | | | |
|---------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.13 | 100.0 | 71.0 | 109.6 | 102.6 | 106.7 |
| No.14 | 100.0 | 92.2 | | 103.3 | 107.5 |
| No.15 | 100.0 | 70.9 | 99.1 | 105.8 | 112.0 |
| No.16 | 100.0 | 77.5 | 103.9 | 94.6 | 106.7 |
| No.17 | 100.0 | 68.8 | 94.5 | 119.6 | 117.5 |
| No.18 | 100.0 | 75.6 | 102.8 | 115.5 | 113.2 |
| average | 100.0 | 76.0 | 102.0 | 106.9 | 110.6 |
| mean±SE | 0.0 | 3.5 | 2.5 | 3.7 | 1.8 |

| ARB-1 group | | | | | |
|-------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.31 | 100.0 | 71.0 | 83.7 | 94.6 | 104.2 |
| No.32 | 100.0 | 106.7 | 107.8 | 107.5 | 100.9 |
| No.33 | 100.0 | 111.4 | 115.3 | 120.8 | 117.8 |
| No.34 | 100.0 | 81.1 | 100.6 | 100.6 | 100.9 |
| No.35 | 100.0 | 100.4 | 97.3 | 107.5 | 110.7 |
| No.36 | 100.0 | 85.4 | 98.5 | 93.6 | 95.0 |
| average | 100.0 | 92.7 | 100.5 | 104.1 | 104.9 |
| mean±SE | 0.0 | 6.5 | 4.3 | 4.1 | 3.3 |

| ARB-10 group | | | | | |
|--------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.37 | 100.0 | 105.3 | 100.7 | 103.4 | 102.6 |
| No.38 | 100.0 | 90.8 | 107.2 | 122.6 | 122.7 |
| No.39 | 100.0 | 102.5 | 107.9 | 111.3 | 112.6 |
| No.40 | 100.0 | 97.8 | 121.7 | 117.3 | 114.8 |
| No.41 | 100.0 | 86.5 | 105.6 | 87.9 | 102.0 |
| No.42 | 100.0 | 109.6 | 105.4 | 108.1 | 122.5 |
| average | 100.0 | 98.8 | 108.1 | 108.4 | 112.9 |
| mean±SE | 0.0 | 3.6 | 2.9 | 4.9 | 3.7 |

**Table 51 Right ventricular wall thickness
short axis: end-systolic (mm)**

| Control group | | | | | | |
|---------------|------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.13 | 5.9 | 5.7 | 6.9 | 8.0 | 8.9 | |
| No.14 | 5.9 | 6.4 | | 8.9 | 10.8 | |
| No.15 | 5.2 | 6.4 | 7.6 | 8.1 | 8.6 | |
| No.16 | 5.8 | 5.9 | 7.0 | 7.8 | 8.1 | |
| No.17 | 4.4 | 4.4 | 5.2 | 7.9 | 8.4 | |
| No.18 | 4.9 | 6.4 | 8.4 | 8.9 | 10.1 | |
| average | 5.4 | 5.9 | 7.0 | 8.3 | 9.2 | |
| mean±SE | 0.3 | 0.3 | 0.5 | 0.2 | 0.4 | |

| ARB-1 group | | | | | | |
|-------------|------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.31 | 5.4 | 5.2 | 6.5 | 6.9 | 7.1 | |
| No.32 | 6.6 | 6.5 | 7.8 | 7.8 | 7.8 | |
| No.33 | 5.6 | 6.0 | 7.3 | 7.3 | 7.3 | |
| No.34 | 5.4 | 5.4 | 7.5 | 8.0 | 8.0 | |
| No.35 | 4.9 | 4.7 | 5.9 | 7.0 | 6.9 | |
| No.36 | 5.6 | 6.0 | 7.4 | 7.8 | 7.9 | |
| average | 5.6 | 5.6 | 7.1 | 7.5 | 7.5 | |
| mean±SE | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.2 | 0.2 | |

| ARB-10 group | | | | | | |
|--------------|------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.37 | 5.6 | 5.9 | 6.4 | 6.6 | 6.9 | |
| No.38 | 5.3 | 5.4 | 6.5 | 7.1 | 7.2 | |
| No.39 | 5.1 | 4.9 | 6.2 | 6.5 | 7.3 | |
| No.40 | 5.4 | 5.1 | 6.4 | 6.7 | 7.0 | |
| No.41 | 6.1 | 6.2 | 7.3 | 8.0 | 8.2 | |
| No.42 | 6.8 | 7.0 | 8.5 | 9.0 | 8.9 | |
| average | 5.7 | 5.8 | 6.9 | 7.3 | 7.6 | |
| mean±SE | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.3 | |

**Table 52 Right ventricular wall thickness
short axis: end-systolic (%)**

| Control group | | | | | |
|---------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.13 | 100.0 | 96.6 | 116.9 | 135.6 | 150.8 |
| No.14 | 100.0 | 108.5 | | 150.8 | 183.1 |
| No.15 | 100.0 | 123.1 | 146.2 | 155.8 | 165.4 |
| No.16 | 100.0 | 101.7 | 120.7 | 134.5 | 139.7 |
| No.17 | 100.0 | 100.0 | 118.2 | 179.5 | 190.9 |
| No.18 | 100.0 | 130.6 | 171.4 | 181.6 | 206.1 |
| average | 100.0 | 110.1 | 134.7 | 156.3 | 172.7 |
| mean±SE | 0.0 | 5.6 | 10.6 | 8.4 | 10.3 |

| ARB-1 group | | | | | |
|-------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.31 | 100.0 | 96.3 | 120.4 | 127.8 | 131.5 |
| No.32 | 100.0 | 98.5 | 118.2 | 118.2 | 118.2 |
| No.33 | 100.0 | 107.1 | 130.4 | 130.4 | 130.4 |
| No.34 | 100.0 | 100.0 | 138.9 | 148.1 | 148.1 |
| No.35 | 100.0 | 95.9 | 120.4 | 142.9 | 140.8 |
| No.36 | 100.0 | 107.1 | 132.1 | 139.3 | 141.1 |
| average | 100.0 | 100.8 | 126.7 | 134.4 | 135.0 |
| mean±SE | 0.0 | 2.1 | 3.4 | 4.5 | 4.3 |

| ARB-10 group | | | | | |
|--------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.37 | 100.0 | 105.4 | 114.3 | 117.9 | 123.2 |
| No.38 | 100.0 | 101.9 | 122.6 | 134.0 | 135.8 |
| No.39 | 100.0 | 96.1 | 121.6 | 127.5 | 143.1 |
| No.40 | 100.0 | 94.4 | 118.5 | 124.1 | 129.6 |
| No.41 | 100.0 | 101.6 | 119.7 | 131.1 | 134.4 |
| No.42 | 100.0 | 102.9 | 125.0 | 132.4 | 130.9 |
| average | 100.0 | 100.4 | 120.3 | 127.8 | 132.9 |
| mean±SE | 0.0 | 1.7 | 1.5 | 2.5 | 2.7 |

**Table 53 Right ventricular wall thickness
short axis: end-diastolic (mm)**

| Control group | | | | | | |
|---------------|------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.13 | 4.7 | 5.4 | 6.6 | 7.0 | 7.1 | |
| No.14 | 5.7 | 5.2 | | 7.1 | 7.6 | |
| No.15 | 4.4 | 5.4 | 5.7 | 6.2 | 6.6 | |
| No.16 | 3.4 | 3.7 | 4.7 | 5.4 | 5.9 | |
| No.17 | 3.5 | 3.9 | 4.4 | 5.9 | 6.4 | |
| No.18 | 4.4 | 5.4 | 6.4 | 6.4 | 6.9 | |
| average | 4.4 | 4.8 | 5.6 | 6.3 | 6.8 | |
| mean±SE | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.3 | 0.2 | |

| ARB-1 group | | | | | | |
|-------------|------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.31 | 4.2 | 4.4 | 5.4 | 5.6 | 6.2 | |
| No.32 | 4.6 | 4.9 | 4.9 | 5.7 | 5.9 | |
| No.33 | 4.2 | 5.0 | 5.8 | 5.6 | 5.7 | |
| No.34 | 4.1 | 4.3 | 5.8 | 5.9 | 6.2 | |
| No.35 | 3.8 | 3.8 | 4.4 | 5.1 | 4.7 | |
| No.36 | 3.9 | 4.3 | 6.2 | 5.7 | 5.9 | |
| average | 4.1 | 4.5 | 5.4 | 5.6 | 5.8 | |
| mean±SE | 0.1 | 0.2 | 0.3 | 0.1 | 0.2 | |

| ARB-10 group | | | | | | |
|--------------|------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.37 | 4.2 | 4.3 | 4.6 | 4.9 | 5.2 | |
| No.38 | 4.4 | 4.4 | 4.8 | 5.7 | 5.3 | |
| No.39 | 3.6 | 3.7 | 4.7 | 4.8 | 5.4 | |
| No.40 | 4.2 | 4.1 | 5.4 | 5.4 | 5.8 | |
| No.41 | 4.4 | 4.4 | 5.8 | 5.9 | 6.1 | |
| No.42 | 4.7 | 5.4 | 6.2 | 7.0 | 7.1 | |
| average | 4.3 | 4.4 | 5.3 | 5.6 | 5.8 | |
| mean±SE | 0.1 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | |

**Table 54 Right ventricular wall thickness
short axis: end-diastolic (%)**

| Control group | | | | | |
|---------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.13 | 100.0 | 114.9 | 140.4 | 148.9 | 151.1 |
| No.14 | 100.0 | 91.2 | | 124.6 | 133.3 |
| No.15 | 100.0 | 122.7 | 129.5 | 140.9 | 150.0 |
| No.16 | 100.0 | 108.8 | 138.2 | 158.8 | 173.5 |
| No.17 | 100.0 | 111.4 | 125.7 | 168.6 | 182.9 |
| No.18 | 100.0 | 122.7 | 145.5 | 145.5 | 156.8 |
| average | 100.0 | 112.0 | 135.9 | 147.9 | 157.9 |
| mean±SE | 0.0 | 4.8 | 3.6 | 6.2 | 7.3 |

| ARB-1 group | | | | | |
|-------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.31 | 100.0 | 104.8 | 128.6 | 133.3 | 147.6 |
| No.32 | 100.0 | 106.5 | 106.5 | 123.9 | 128.3 |
| No.33 | 100.0 | 119.0 | 138.1 | 133.3 | 135.7 |
| No.34 | 100.0 | 104.9 | 141.5 | 143.9 | 151.2 |
| No.35 | 100.0 | 100.0 | 115.8 | 134.2 | 123.7 |
| No.36 | 100.0 | 110.3 | 159.0 | 146.2 | 151.3 |
| average | 100.0 | 107.6 | 131.6 | 135.8 | 139.6 |
| mean±SE | 0.0 | 2.7 | 7.7 | 3.3 | 4.9 |

| ARB-10 group | | | | | |
|--------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.37 | 100.0 | 102.4 | 109.5 | 116.7 | 123.8 |
| No.38 | 100.0 | 100.0 | 109.1 | 129.5 | 120.5 |
| No.39 | 100.0 | 102.8 | 130.6 | 133.3 | 150.0 |
| No.40 | 100.0 | 97.6 | 128.6 | 128.6 | 138.1 |
| No.41 | 100.0 | 100.0 | 131.8 | 134.1 | 138.6 |
| No.42 | 100.0 | 114.9 | 131.9 | 148.9 | 151.1 |
| average | 100.0 | 102.9 | 123.6 | 131.9 | 137.0 |
| mean±SE | 0.0 | 2.5 | 4.5 | 4.3 | 5.2 |

**Table 55 Right ventricular wall thickness
long axis: end-systolic (mm)**

| Control group | | | | | |
|---------------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.13 | 4.7 | 5.9 | 7.1 | 8.6 | 8.4 |
| No.14 | 6.5 | 6.4 | | 9.9 | 10.3 |
| No.15 | 5.4 | 6.4 | 7.9 | 8.1 | 8.4 |
| No.16 | 6.2 | 6.6 | 7.1 | 7.8 | 8.6 |
| No.17 | 5.4 | 4.4 | 6.4 | 8.1 | 8.5 |
| No.18 | 5.4 | 6.5 | 8.5 | 9.4 | 10.1 |
| average | 5.6 | 6.0 | 7.4 | 8.7 | 9.1 |
| mean±SE | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.3 | 0.4 |

| ARB-1 group | | | | | |
|-------------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.31 | 5.6 | 5.3 | 6.3 | 6.9 | 7.0 |
| No.32 | 6.6 | 6.6 | 7.8 | 7.8 | 7.6 |
| No.33 | 5.3 | 6.2 | 6.9 | 7.1 | 7.4 |
| No.34 | 5.3 | 5.6 | 7.5 | 8.0 | 8.0 |
| No.35 | 5.1 | 4.9 | 5.7 | 7.1 | 7.0 |
| No.36 | 5.3 | 6.2 | 6.9 | 7.7 | 7.7 |
| average | 5.5 | 5.8 | 6.9 | 7.4 | 7.5 |
| mean±SE | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.2 | 0.2 |

| ARB-10 group | | | | | |
|--------------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.37 | 5.8 | 5.9 | 6.3 | 6.5 | 6.9 |
| No.38 | 5.6 | 5.9 | 6.4 | 6.6 | 6.9 |
| No.39 | 4.7 | 4.9 | 6.3 | 6.5 | 7.4 |
| No.40 | 5.4 | 5.2 | 6.3 | 7.0 | 6.9 |
| No.41 | 6.3 | 6.4 | 8.1 | 8.3 | 8.0 |
| No.42 | 6.9 | 6.6 | 8.4 | 9.1 | 9.1 |
| average | 5.8 | 5.8 | 7.0 | 7.3 | 7.5 |
| mean±SE | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.5 | 0.4 |

Table 56 Right ventricular wall thickness
long axis: end-systolic (%)

| Control group | | | | | |
|---------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.13 | 100.0 | 125.5 | 151.1 | 183.0 | 178.7 |
| No.14 | 100.0 | 98.5 | | 152.3 | 158.5 |
| No.15 | 100.0 | 118.5 | 146.3 | 150.0 | 155.6 |
| No.16 | 100.0 | 106.5 | 114.5 | 125.8 | 138.7 |
| No.17 | 100.0 | 81.5 | 118.5 | 150.0 | 157.4 |
| No.18 | 100.0 | 120.4 | 157.4 | 174.1 | 187.0 |
| average | 100.0 | 108.5 | 137.6 | 155.9 | 162.6 |
| mean±SE | 0.0 | 6.7 | 8.8 | 8.3 | 7.1 |

| ARB-1 group | | | | | |
|-------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.31 | 100.0 | 94.6 | 112.5 | 123.2 | 125.0 |
| No.32 | 100.0 | 100.0 | 118.2 | 118.2 | 115.2 |
| No.33 | 100.0 | 117.0 | 130.2 | 134.0 | 139.6 |
| No.34 | 100.0 | 105.7 | 141.5 | 150.9 | 150.9 |
| No.35 | 100.0 | 96.1 | 111.8 | 139.2 | 137.3 |
| No.36 | 100.0 | 117.0 | 130.2 | 145.3 | 145.3 |
| average | 100.0 | 105.1 | 124.1 | 135.1 | 135.5 |
| mean±SE | 0.0 | 4.1 | 4.8 | 5.2 | 5.4 |

| ARB-10 group | | | | | |
|--------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.37 | 100.0 | 101.7 | 108.6 | 112.1 | 119.0 |
| No.38 | 100.0 | 105.4 | 114.3 | 117.9 | 123.2 |
| No.39 | 100.0 | 104.3 | 134.0 | 138.3 | 157.4 |
| No.40 | 100.0 | 96.3 | 116.7 | 129.6 | 127.8 |
| No.41 | 100.0 | 101.6 | 128.6 | 131.7 | 127.0 |
| No.42 | 100.0 | 95.7 | 121.7 | 131.9 | 131.9 |
| average | 100.0 | 100.8 | 120.7 | 126.9 | 131.0 |
| mean±SE | 0.0 | 1.6 | 3.8 | 4.0 | 5.6 |

**Table 57 Right ventricular wall thickness
long axis: end-diastolic (mm)**

| Control group | | | | | |
|---------------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.13 | 4.4 | 4.9 | 6.2 | 7.2 | 7.1 |
| No.14 | 5.7 | 5.4 | | 8.4 | 8.7 |
| No.15 | 4.7 | 5.2 | 6.6 | 6.4 | 6.9 |
| No.16 | 3.8 | 4.2 | 4.8 | 5.7 | 6.4 |
| No.17 | 3.7 | 3.9 | 4.8 | 6.6 | 6.6 |
| No.18 | 4.4 | 5.7 | 6.4 | 6.4 | 7.1 |
| average | 4.5 | 4.9 | 5.8 | 6.8 | 7.1 |
| mean±SE | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.3 |

| ARB-1 group | | | | | |
|-------------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.31 | 4.2 | 4.4 | 5.3 | 5.7 | 5.7 |
| No.32 | 4.6 | 5.2 | 5.3 | 6.0 | 6.2 |
| No.33 | 4.2 | 5.2 | 5.3 | 6.1 | 5.7 |
| No.34 | 4.2 | 4.4 | 5.6 | 6.5 | 6.4 |
| No.35 | 3.7 | 3.5 | 4.2 | 5.0 | 4.9 |
| No.36 | 3.7 | 4.4 | 5.7 | 6.0 | 6.3 |
| average | 4.1 | 4.5 | 5.2 | 5.9 | 5.9 |
| mean±SE | 0.1 | 0.3 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |

| ARB-10 group | | | | | |
|--------------|------|-------|--------|--------|--------|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days |
| No.37 | 4.3 | 4.4 | 4.8 | 4.8 | 5.3 |
| No.38 | 4.4 | 5.0 | 5.1 | 5.7 | 5.9 |
| No.39 | 3.7 | 3.9 | 4.9 | 4.9 | 5.5 |
| No.40 | 4.1 | 4.3 | 5.4 | 5.6 | 5.7 |
| No.41 | 4.4 | 4.4 | 6.2 | 5.8 | 6.0 |
| No.42 | 4.5 | 5.6 | 6.6 | 6.8 | 6.9 |
| average | 4.2 | 4.6 | 5.5 | 5.6 | 5.9 |
| mean±SE | 0.1 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.2 |

**Table 58 Right ventricular wall thickness
long axis: end-diastolic (%)**

| Control group | | | | | | |
|---------------|-------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.13 | 100.0 | 111.4 | 140.9 | 163.6 | 161.4 | |
| No.14 | 100.0 | 94.7 | | 147.4 | 152.6 | |
| No.15 | 100.0 | 110.6 | 140.4 | 136.2 | 146.8 | |
| No.16 | 100.0 | 110.5 | 126.3 | 150.0 | 168.4 | |
| No.17 | 100.0 | 105.4 | 129.7 | 178.4 | 178.4 | |
| No.18 | 100.0 | 129.5 | 145.5 | 145.5 | 161.4 | |
| average | 100.0 | 110.4 | 136.6 | 153.5 | 161.5 | |
| mean±SE | 0.0 | 4.6 | 3.6 | 6.2 | 4.6 | |

| ARB-1 group | | | | | | |
|-------------|-------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.31 | 100.0 | 104.8 | 126.2 | 135.7 | 135.7 | |
| No.32 | 100.0 | 113.0 | 115.2 | 130.4 | 134.8 | |
| No.33 | 100.0 | 123.8 | 126.2 | 145.2 | 135.7 | |
| No.34 | 100.0 | 104.8 | 133.3 | 154.8 | 152.4 | |
| No.35 | 100.0 | 94.6 | 113.5 | 135.1 | 132.4 | |
| No.36 | 100.0 | 118.9 | 154.1 | 162.2 | 170.3 | |
| average | 100.0 | 110.0 | 128.1 | 143.9 | 143.5 | |
| mean±SE | 0.0 | 4.4 | 6.0 | 5.1 | 6.1 | |

| ARB-10 group | | | | | | |
|--------------|-------|-------|--------|--------|--------|--|
| | 0day | 7days | 15days | 30days | 60days | |
| No.37 | 100.0 | 102.3 | 111.6 | 111.6 | 123.3 | |
| No.38 | 100.0 | 113.6 | 115.9 | 129.5 | 134.1 | |
| No.39 | 100.0 | 105.4 | 132.4 | 132.4 | 148.6 | |
| No.40 | 100.0 | 104.9 | 131.7 | 136.6 | 139.0 | |
| No.41 | 100.0 | 100.0 | 140.9 | 131.8 | 136.4 | |
| No.42 | 100.0 | 124.4 | 146.7 | 151.1 | 153.3 | |
| average | 100.0 | 108.4 | 129.9 | 132.2 | 139.1 | |
| mean±SE | 0.0 | 3.7 | 5.6 | 5.2 | 4.4 | |

Table 59 Right ventricular myocyte diameter (μm)

| Control group | | ARB-1 group | | ARB-10 group | |
|---------------|-------|---------------|-------|---------------|-------|
| No.13 | 34.04 | No.31 | 31.10 | No.37 | 28.81 |
| No.14 | 32.17 | No.32 | 28.71 | No.38 | 30.90 |
| No.15 | 37.50 | No.33 | 29.68 | No.39 | 29.31 |
| No.16 | 36.25 | No.34 | 29.25 | No.40 | 30.12 |
| No.17 | 38.31 | No.35 | 31.88 | No.41 | 29.65 |
| No.18 | 34.41 | No.36 | 29.41 | No.42 | 29.18 |
| average | 35.45 | average | 30.00 | average | 29.66 |
| mean \pm SE | 0.95 | mean \pm SE | 0.50 | mean \pm SE | 0.31 |

**Table 60 Fibrous tissue area
(Interstitial)**

| Control group | | ARB-1 group | | ARB-10 group | |
|---------------|------|-------------|------|--------------|------|
| No.13 | 3.83 | No.31 | 1.23 | No.37 | 1.67 |
| No.14 | 1.87 | No.32 | 1.45 | No.38 | 1.23 |
| No.15 | 3.89 | No.33 | 1.38 | No.39 | 1.27 |
| No.16 | 3.80 | No.34 | 1.08 | No.40 | 0.95 |
| No.17 | 2.34 | No.35 | 1.26 | No.41 | 0.59 |
| No.18 | 2.95 | No.36 | 1.47 | No.42 | 1.08 |
| average | 3.11 | average | 1.31 | average | 1.13 |
| mean±SE | 0.35 | mean±SE | 0.06 | mean±SE | 0.15 |

epicardium (%)

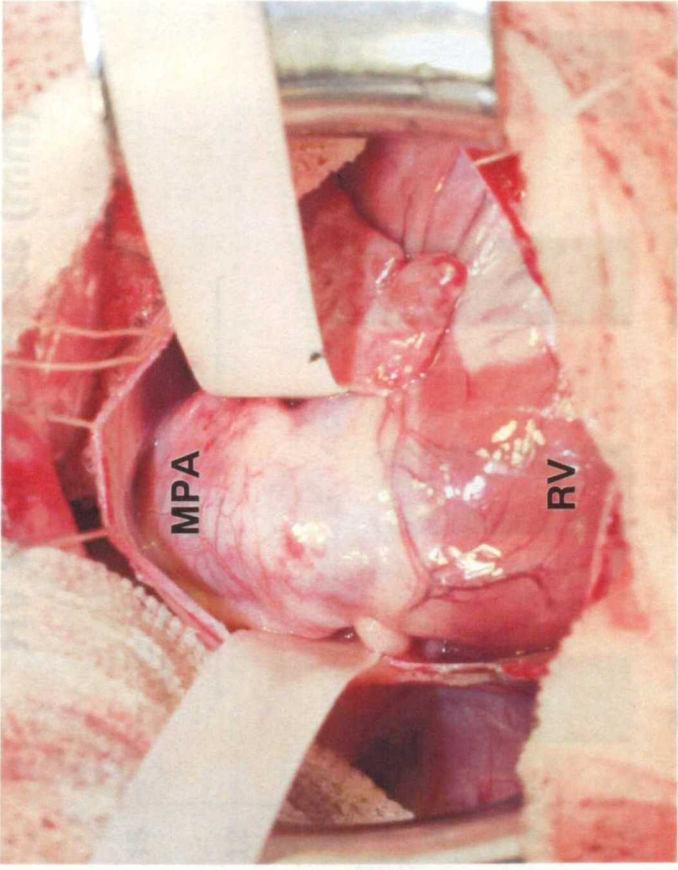
endocardium (%)

| Control group | | ARB-1 group | | ARB-10 group | |
|---------------|------|-------------|------|--------------|------|
| No.13 | 4.39 | No.31 | 1.40 | No.37 | 0.82 |
| No.14 | 1.47 | No.32 | 1.18 | No.38 | 1.92 |
| No.15 | 2.90 | No.33 | 1.32 | No.39 | 1.12 |
| No.16 | 2.55 | No.34 | 1.38 | No.40 | 1.41 |
| No.17 | 3.51 | No.35 | 1.11 | No.41 | 0.63 |
| No.18 | 3.28 | No.36 | 1.26 | No.42 | 0.60 |
| average | 3.02 | average | 1.27 | average | 1.08 |
| mean±SE | 0.40 | mean±SE | 0.05 | mean±SE | 0.21 |

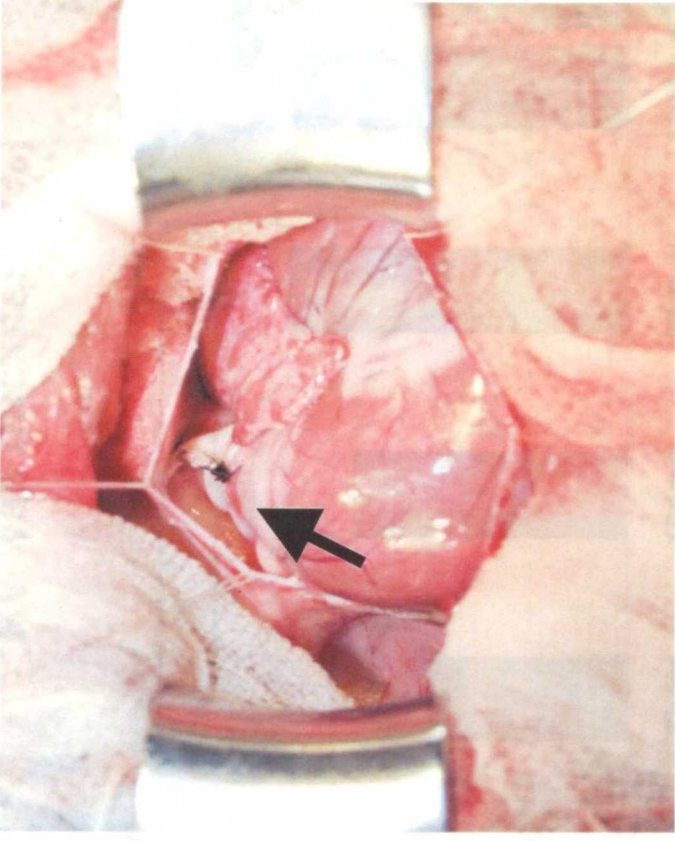
**Table 61 Fibrous tissue area
(perivascular)**

| Control group | | ARB-1 group | | ARB-10 group | |
|---------------|------|-------------|------|--------------|------|
| No.13 | 3.40 | No.31 | 3.58 | No.37 | 2.96 |
| No.14 | 5.24 | No.32 | 2.13 | No.38 | 3.60 |
| No.15 | 6.81 | No.33 | 2.55 | No.39 | 2.95 |
| No.16 | 2.90 | No.34 | 2.79 | No.40 | 2.37 |
| No.17 | 5.13 | No.35 | 2.45 | No.41 | 1.74 |
| No.18 | 5.60 | No.36 | 3.30 | No.42 | 1.92 |
| average | 4.85 | average | 2.80 | average | 2.59 |
| mean±SE | 0.61 | mean±SE | 0.22 | mean±SE | 0.29 |

| Control group | | ARB-1 group | | ARB-10 group | |
|---------------|------|-------------|------|--------------|------|
| No.13 | 6.86 | No.31 | 2.66 | No.37 | 2.40 |
| No.14 | 7.59 | No.32 | 2.27 | No.38 | 4.70 |
| No.15 | 6.00 | No.33 | 2.66 | No.39 | 3.80 |
| No.16 | 4.67 | No.34 | 2.07 | No.40 | 3.71 |
| No.17 | 5.96 | No.35 | 2.05 | No.41 | 1.64 |
| No.18 | 5.69 | No.36 | 1.95 | No.42 | 2.06 |
| average | 6.13 | average | 2.28 | average | 3.05 |
| mean±SE | 0.41 | mean±SE | 0.13 | mean±SE | 0.49 |



Pre-banding

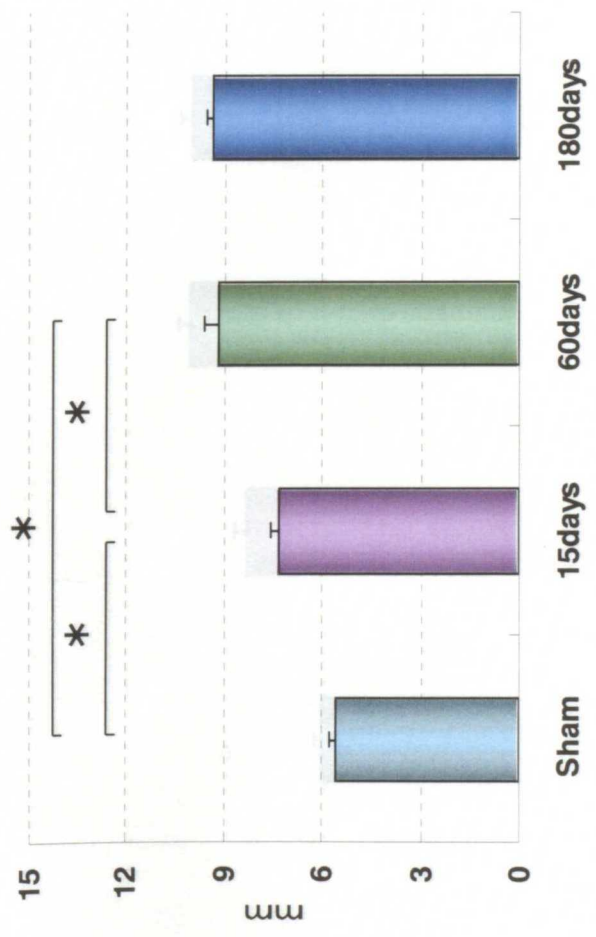


Post-banding

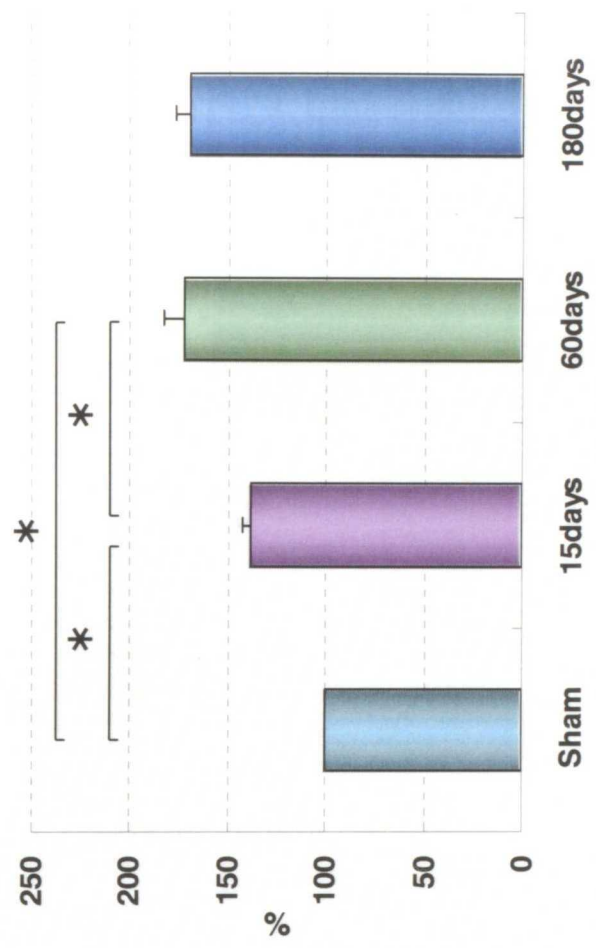
Arrow: PA banding (60% stenosis)

Fig.1 Method of Pulmonary artery Banding

RV wall thickness (mm)



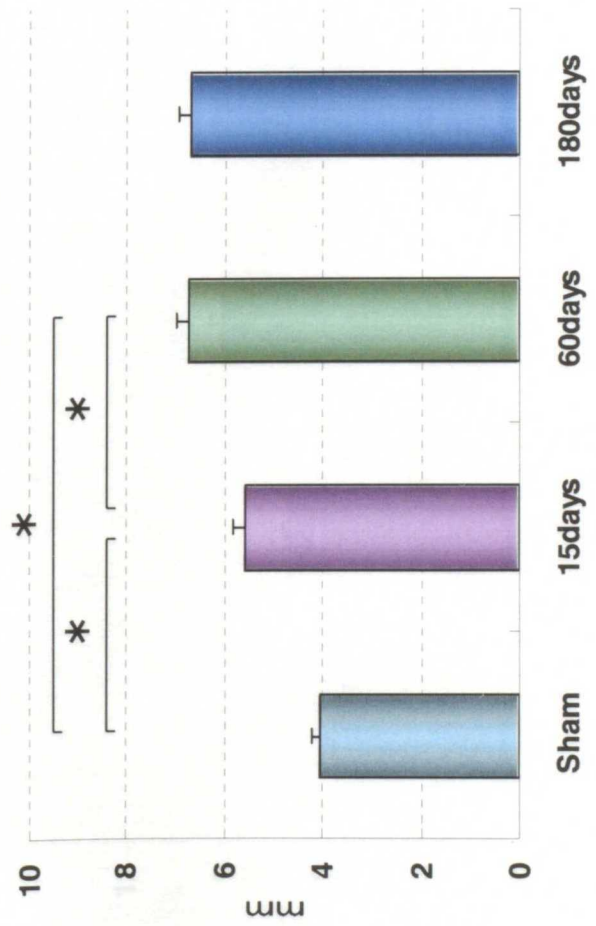
RV wall thickness (%)



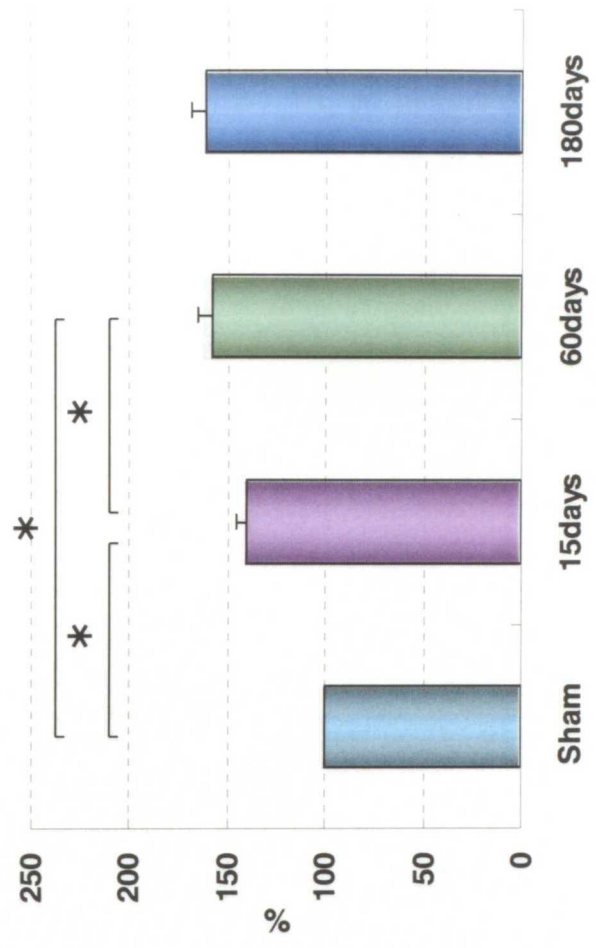
n = 6 mean ± S.E * = P < 0.05

Fig.2 Right ventricular wall thickness
short axis: end-systolic

RV wall thickness (mm)



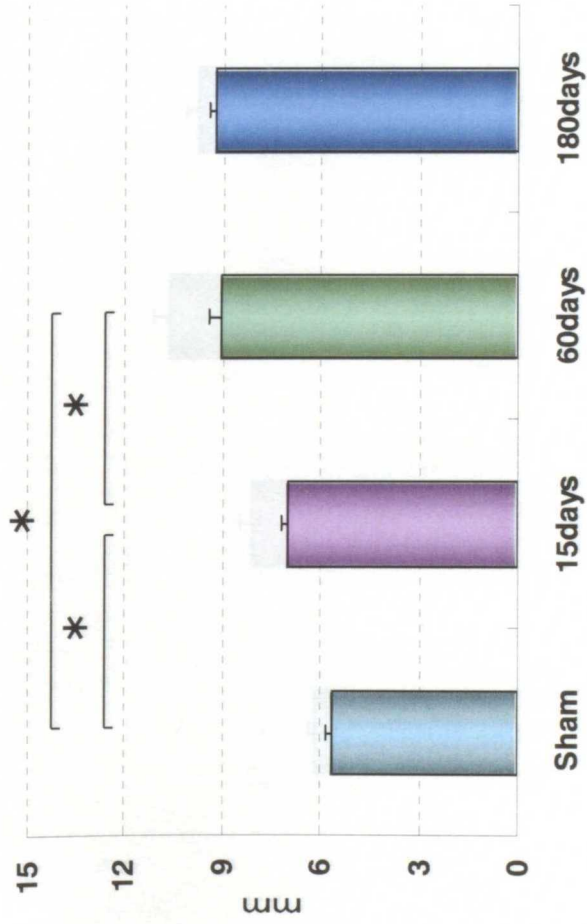
RV wall thickness (%)



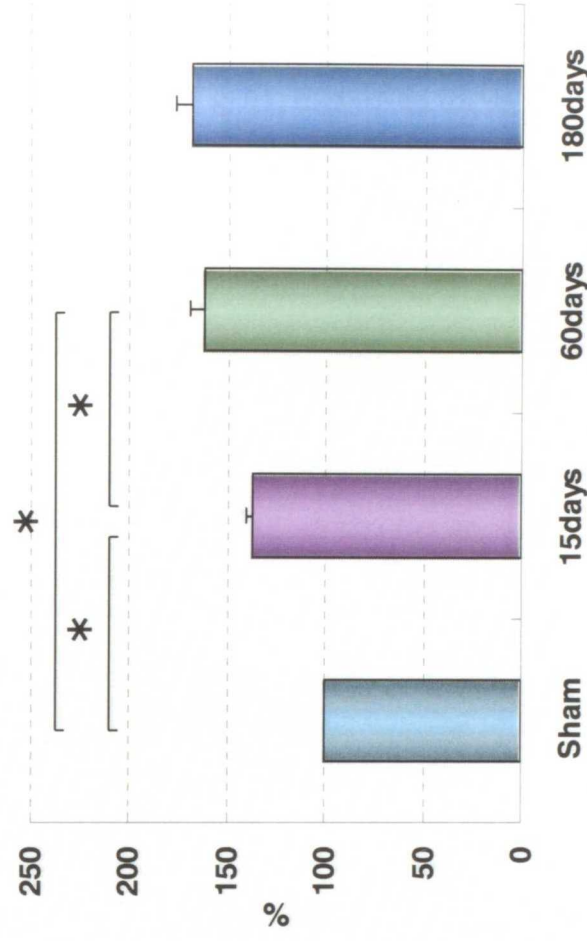
n = 6 mean ± S.E * = P < 0.05

Fig.3 Right ventricular wall thickness
short axis: end-diastolic

RV wall thickness (mm)



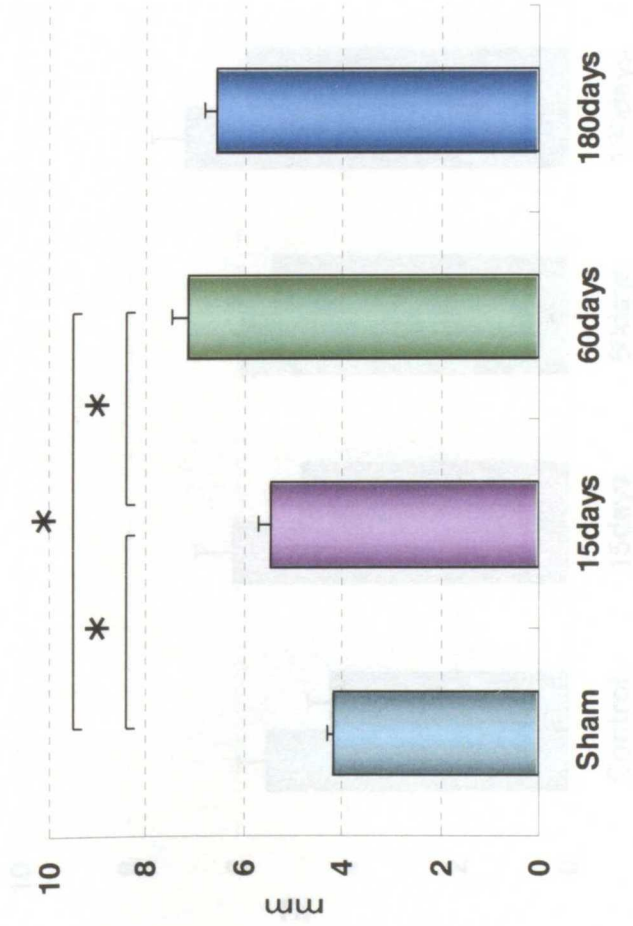
RV wall thickness (%)



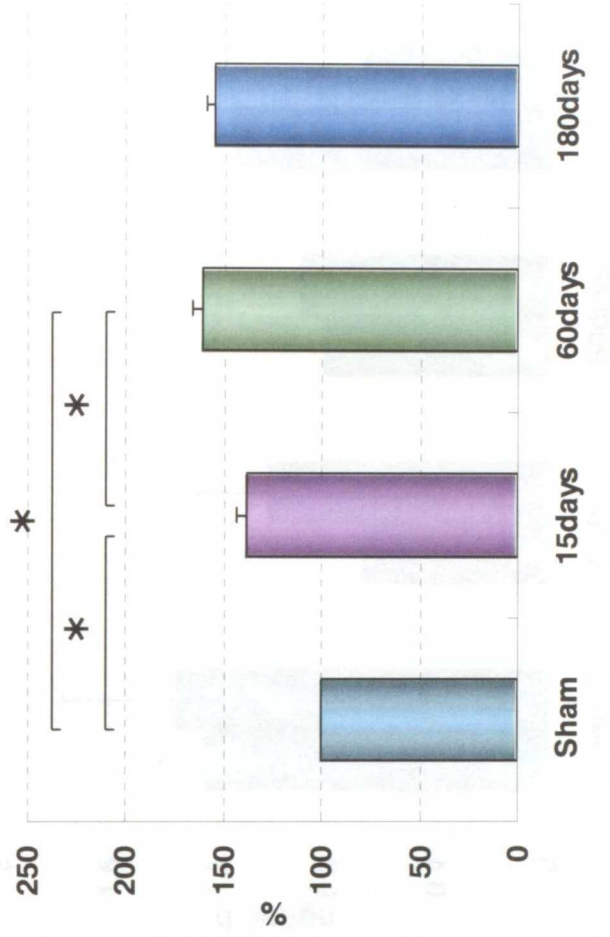
n = 6 mean ± S.E * = P < 0.05

Fig.4 Right ventricular wall thickness
long axis: end-systolic

RV wall thickness (mm)



RV wall thickness (%)



n = 6 mean ± S.E * = P < 0.05

Fig.5 Right ventricular wall thickness
long axis: end-diastolic

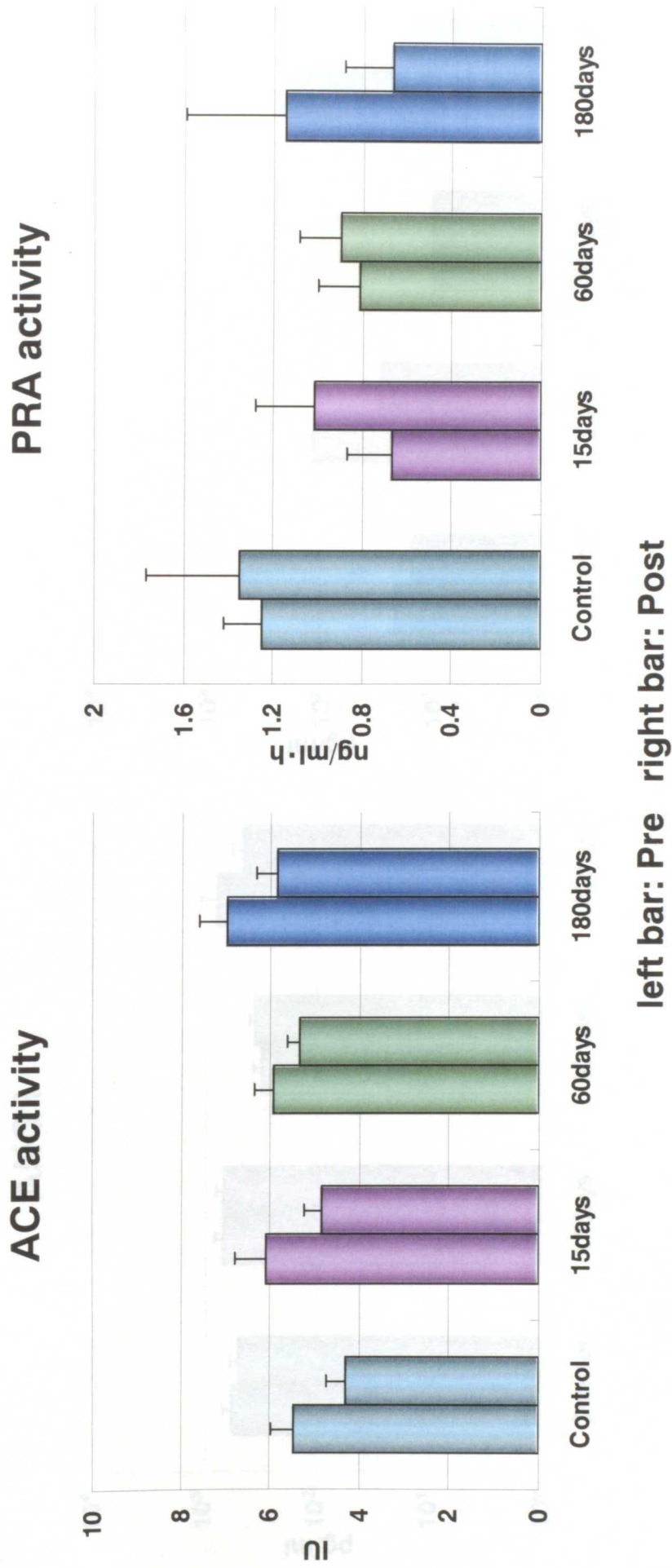


Fig.6 Blood renin-angiotensin-aldosterone system

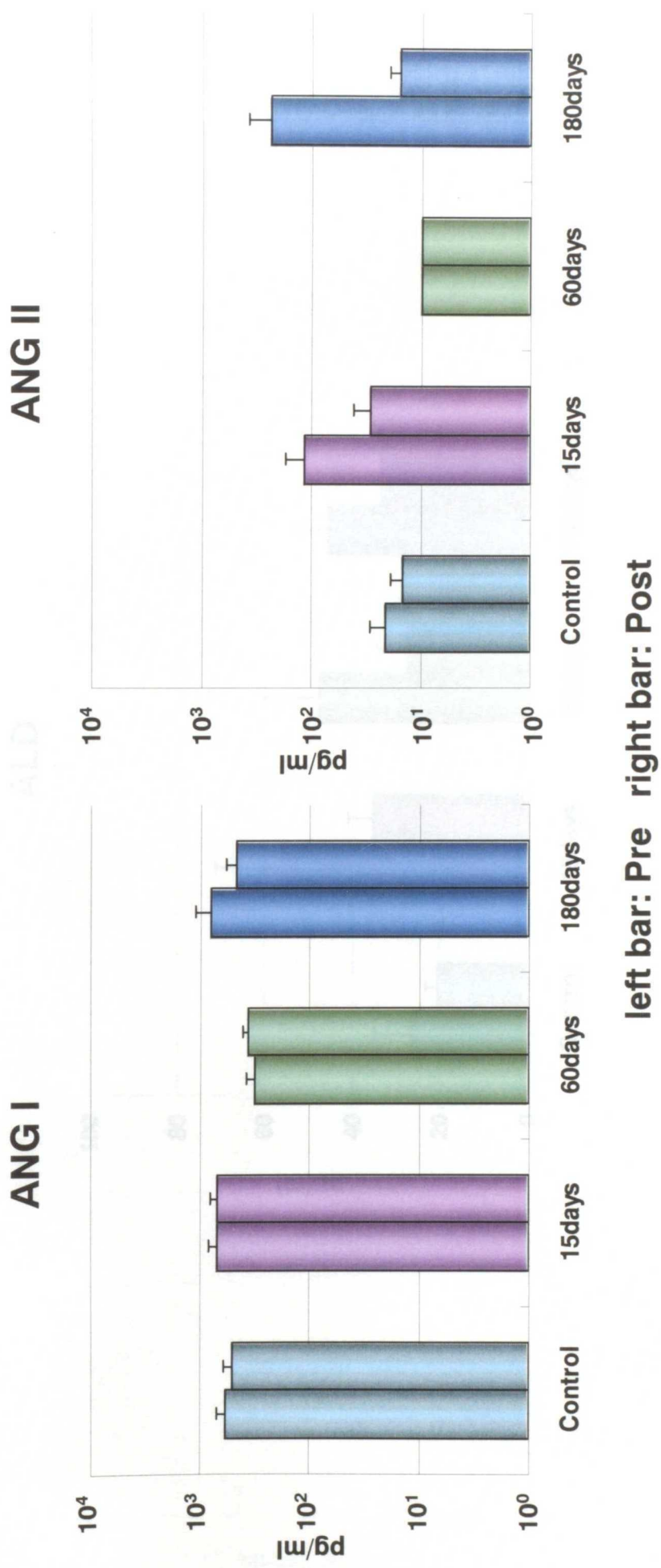
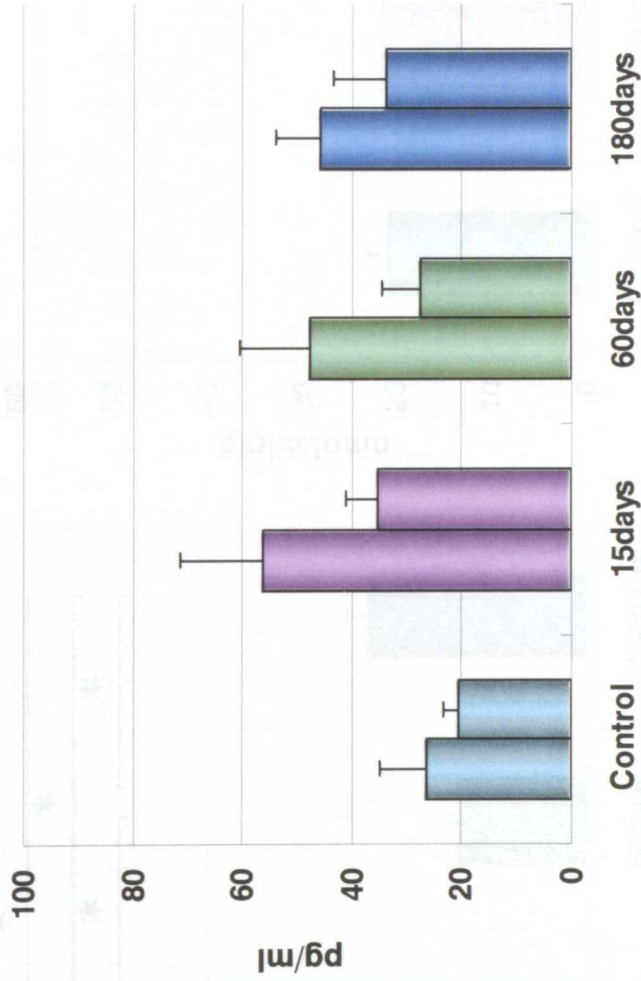


Fig.7 Blood renin-angiotensin-aldosterone system

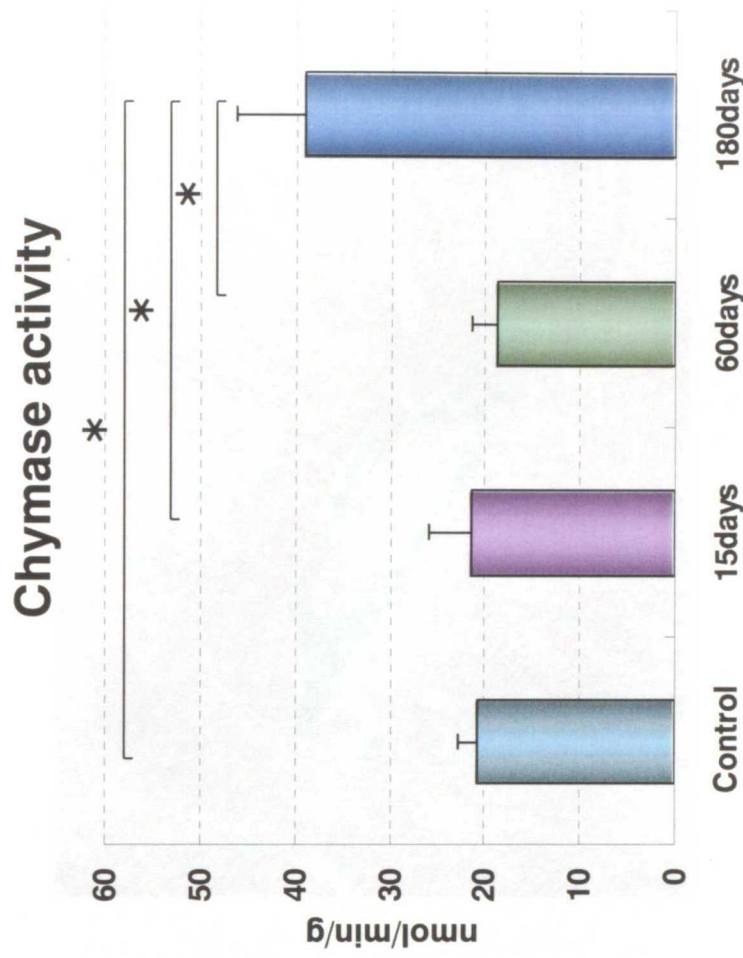
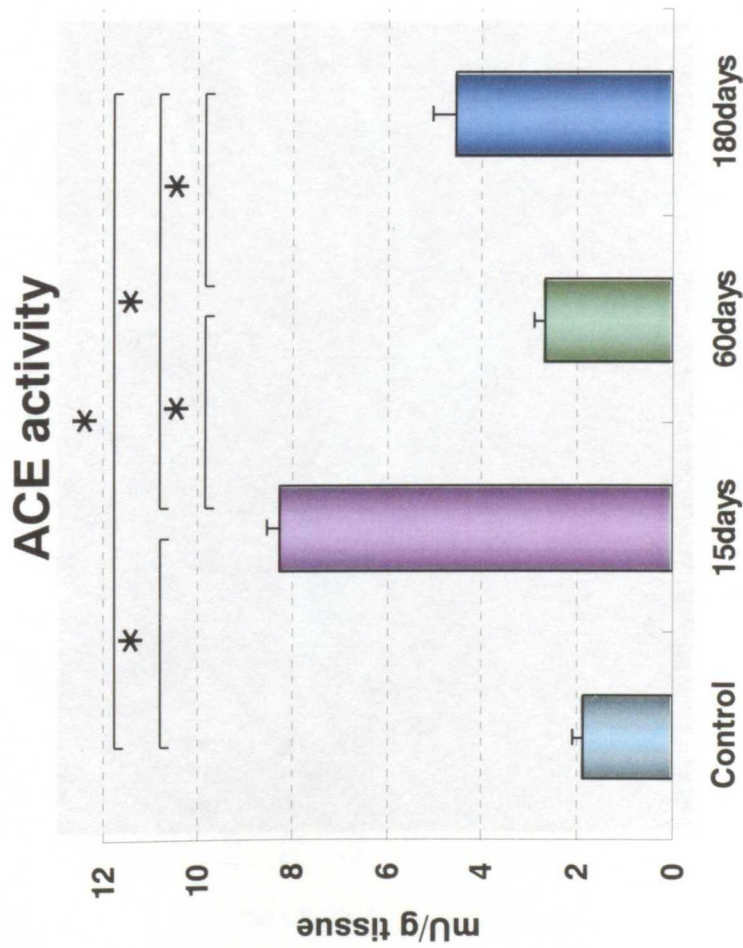
ALD



left bar: Pre right bar: Post

n = 6 mean ± S.E

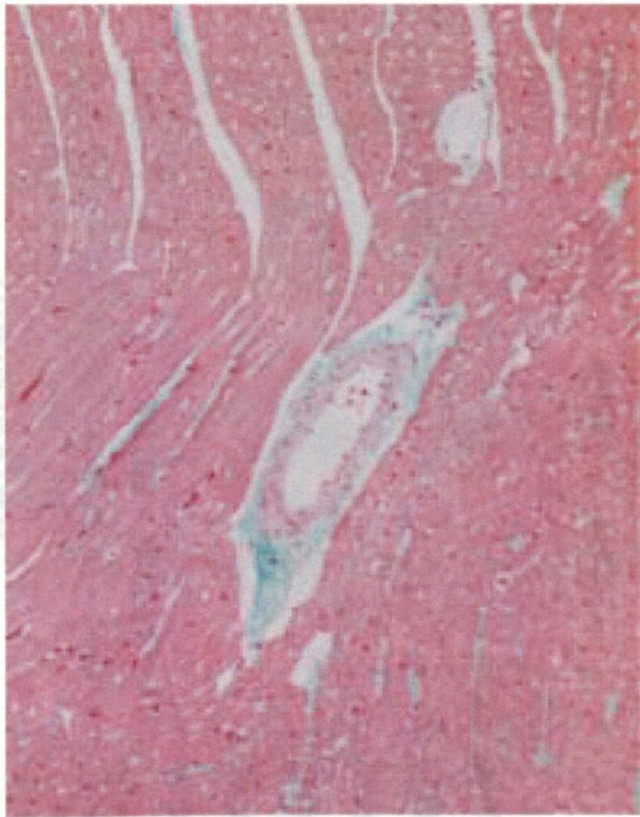
Fig.8 Blood renin-angiotensin-aldosterone system



n = 6 mean ± S.E * = P < 0.05

Fig.9 ACE and Chymase activity in right ventricular

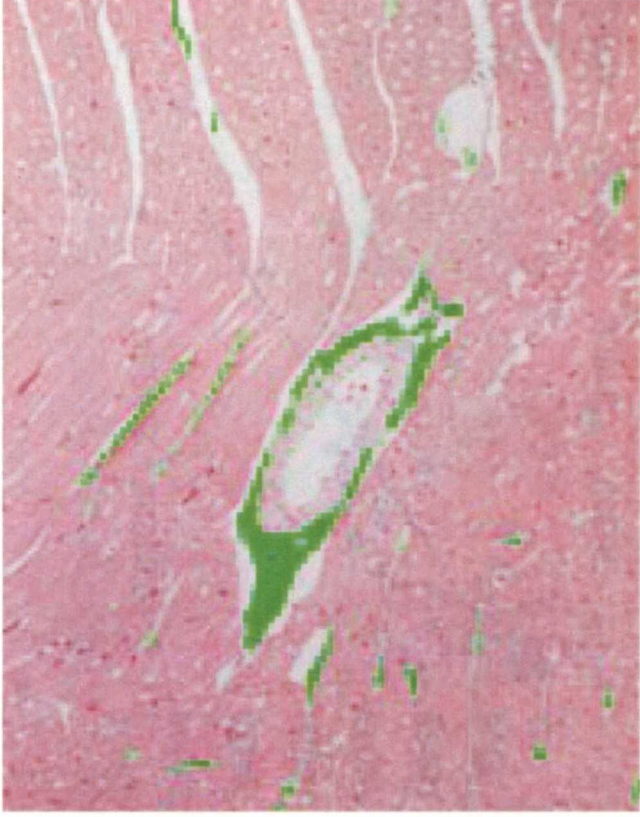
Epicardium



Fibrous tissue area (pixel)

Blood vessel area (pixel)

Pre-division



Fibrous tissue area (pixel)

Blood vessel area (pixel)

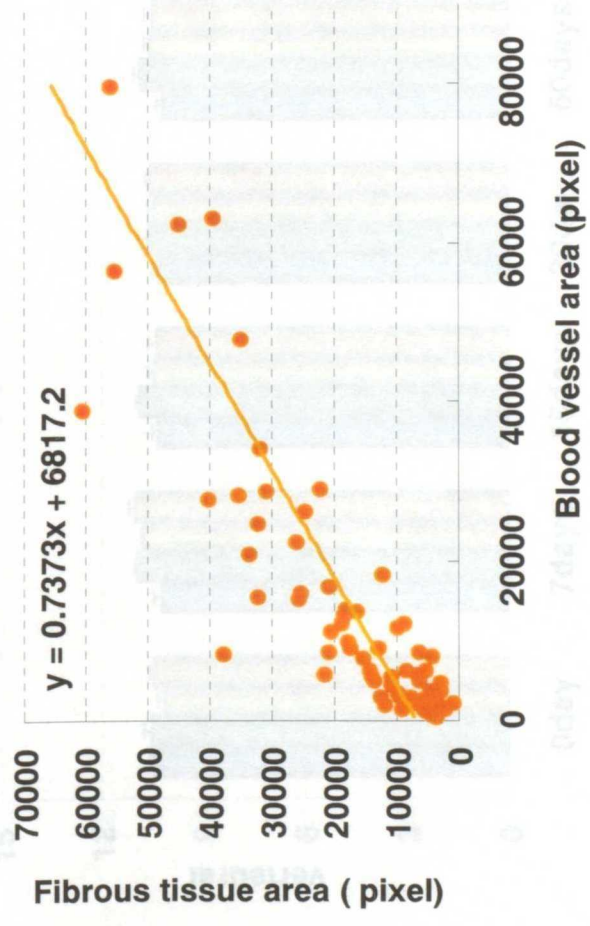
Post-division

$r = 0.862$ $n = 68$ $p < 0.0001$

Fig.10 Measurement of Fibrous tissue area

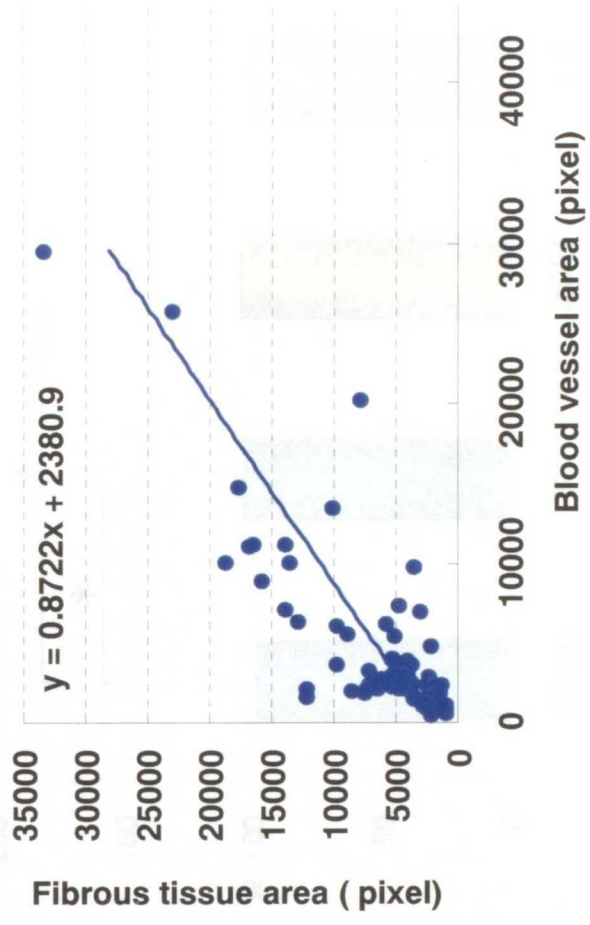
Time-dependent Change of VHS

Epicardium



$r = 0.862$ $n = 68$ $p < 0.0001$

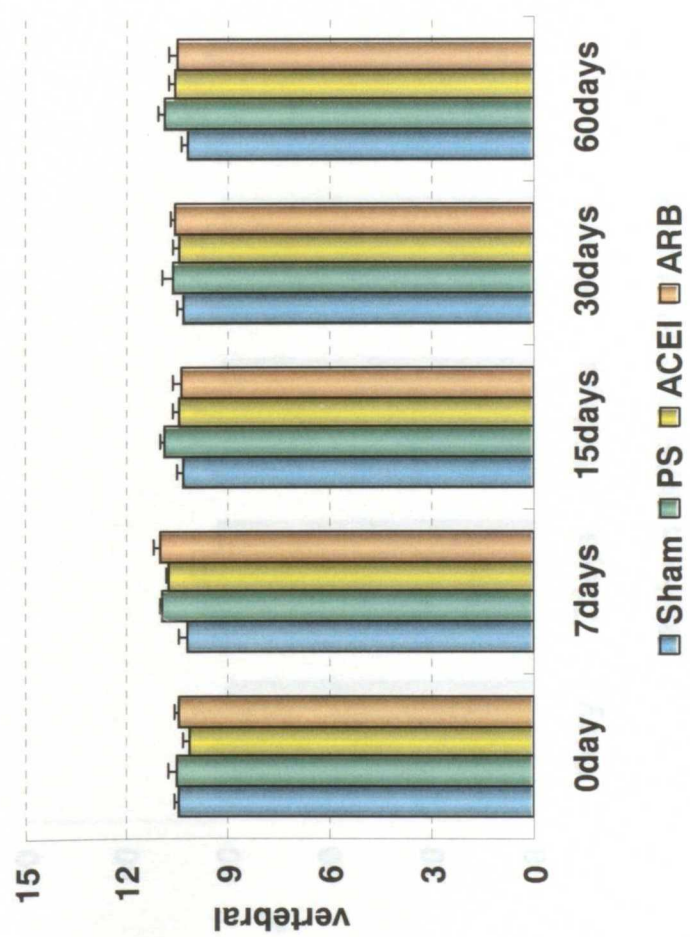
Endocardium



$r = 0.809$ $n = 63$ $p < 0.0001$

Fig.11 Correlation of perivascular fibrous tissue area and Blood vessel area

Time-dependent Change of VHS



Increment after 60days

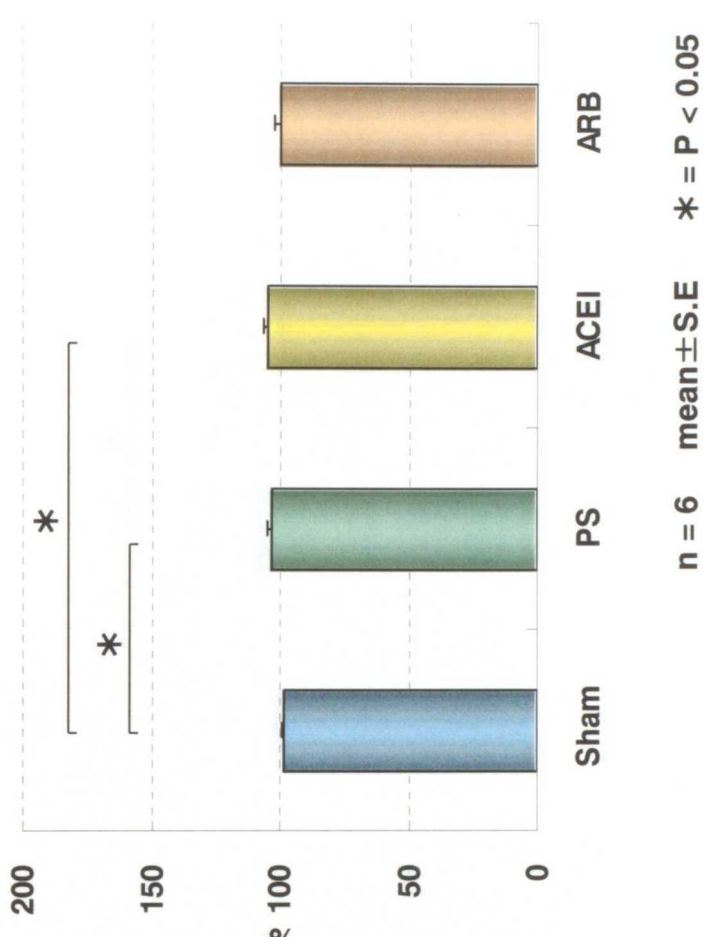
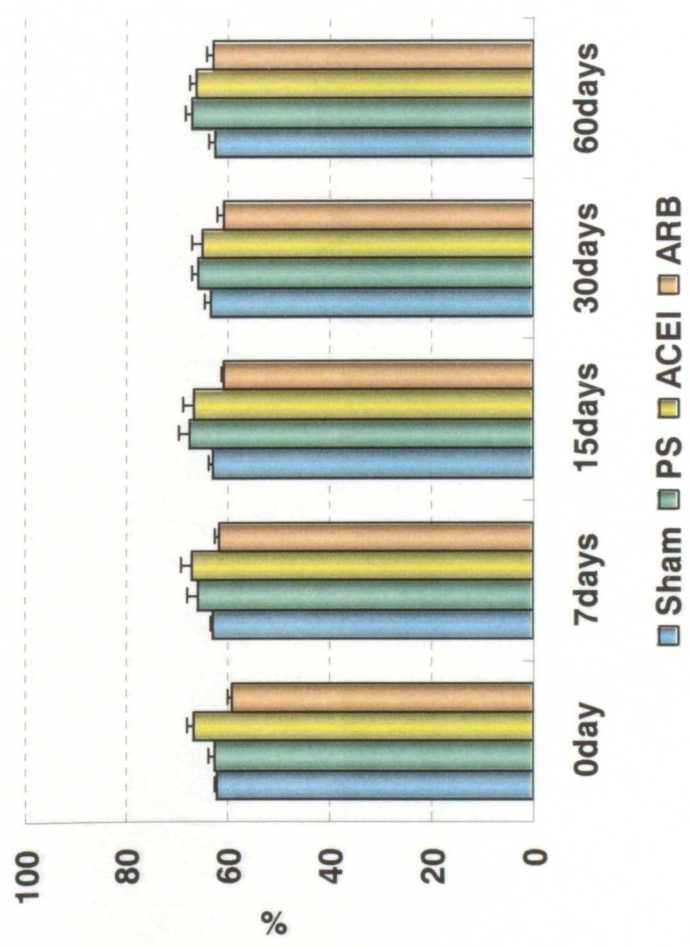


Fig.12 Vertebral heart size: VHS

Time-dependent Change of CTR



Increment after 60days

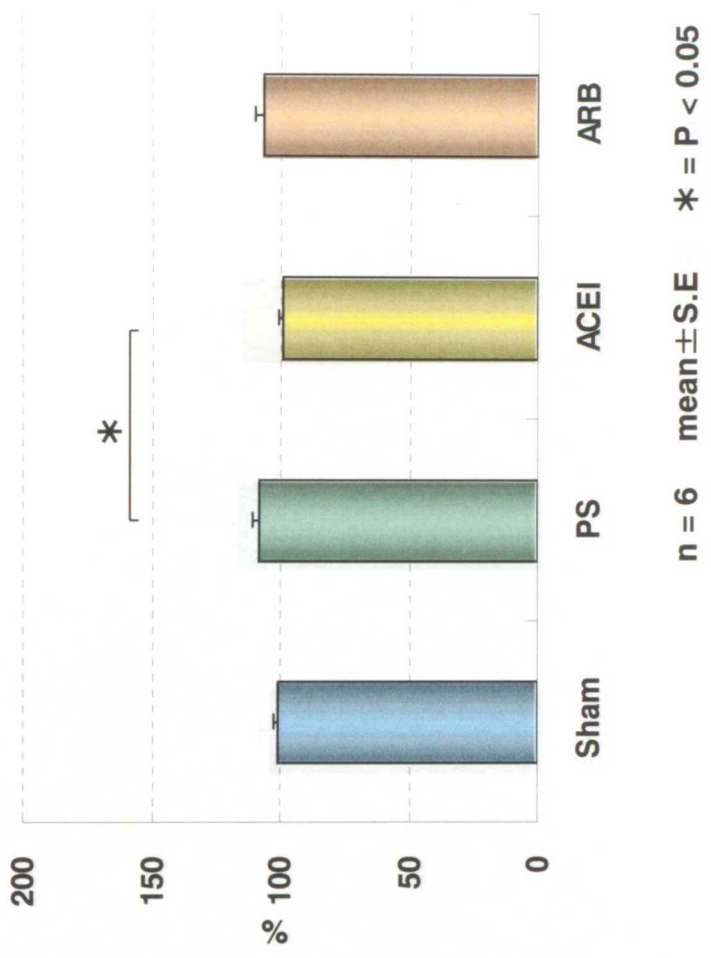
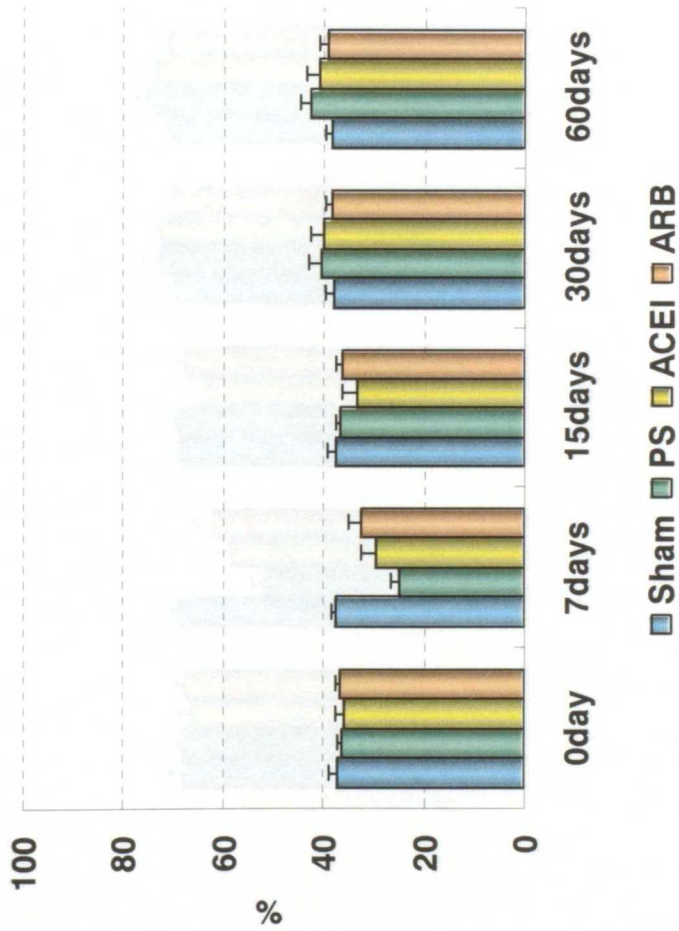
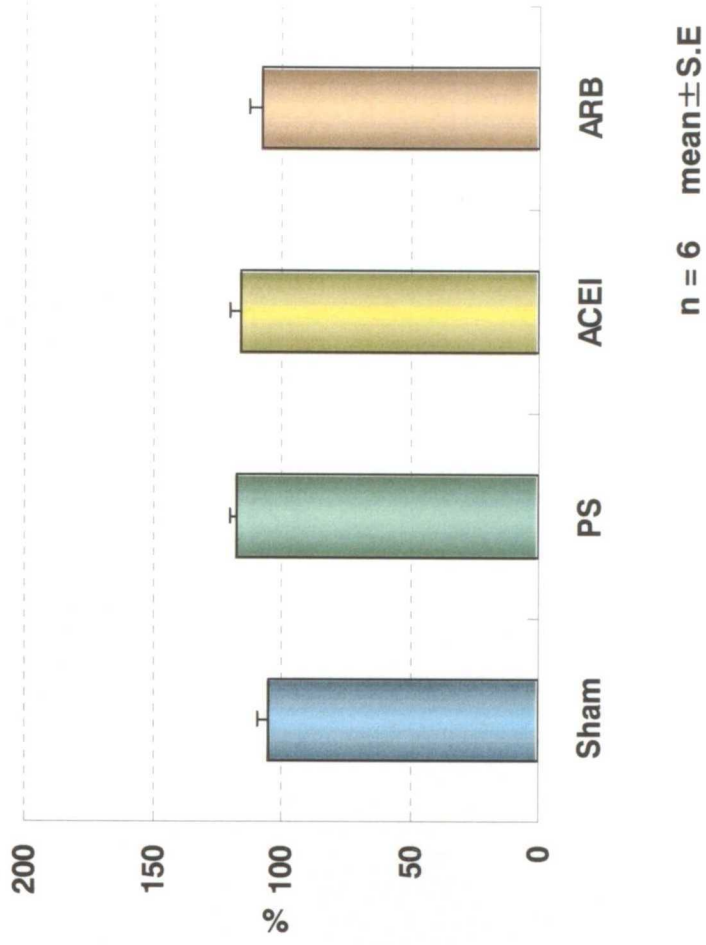


Fig.13 Cardiac thoracic ratio: CTR

Time-dependent Change of FS



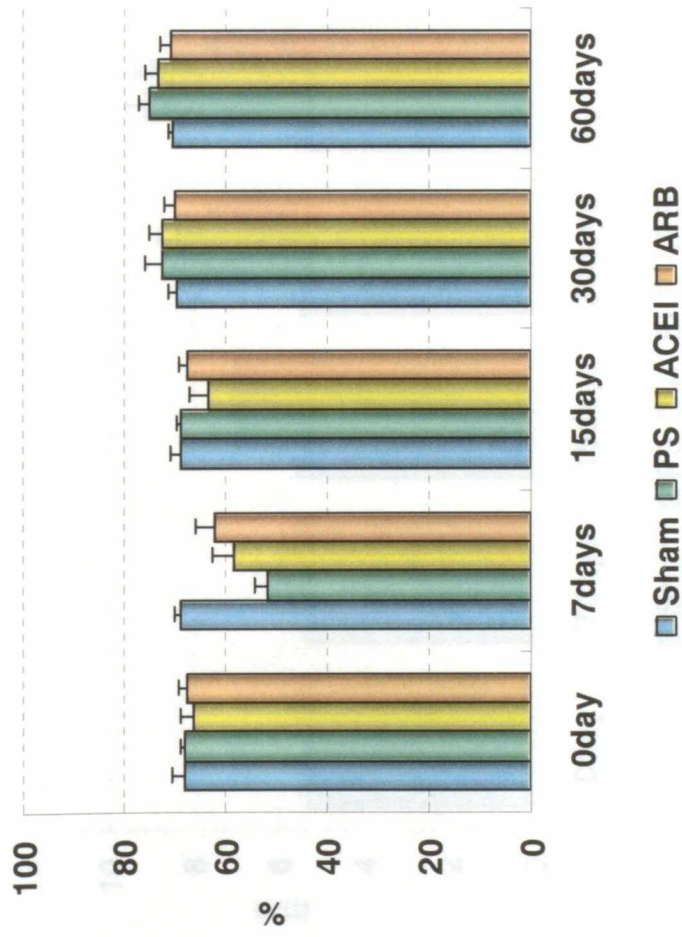
Increment after 60days



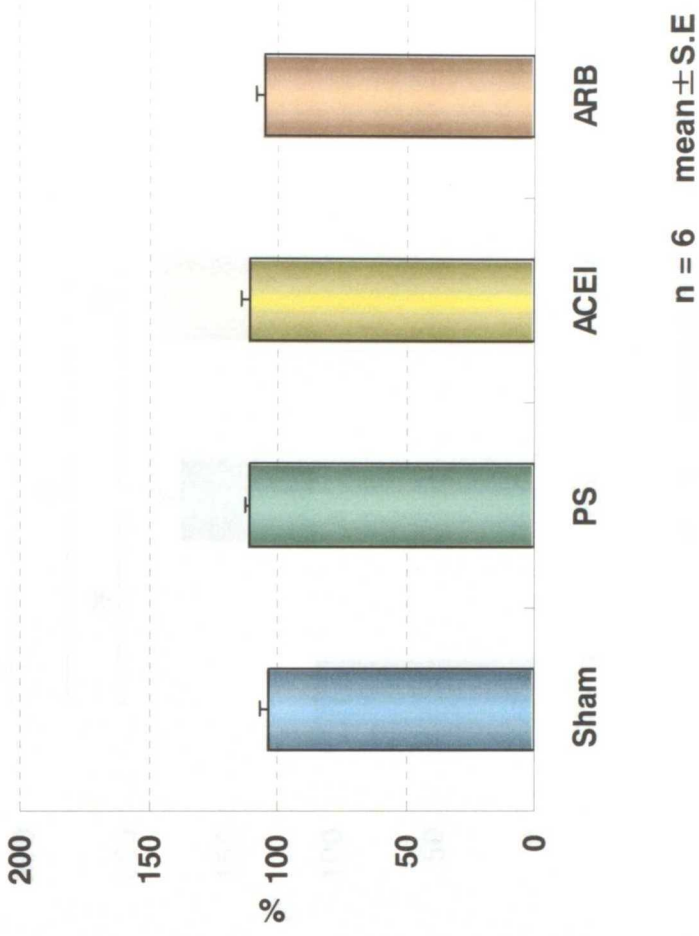
n = 6 mean ± S.E

Fig.14 Fractional shortening: FS

Time-dependent Change of EF



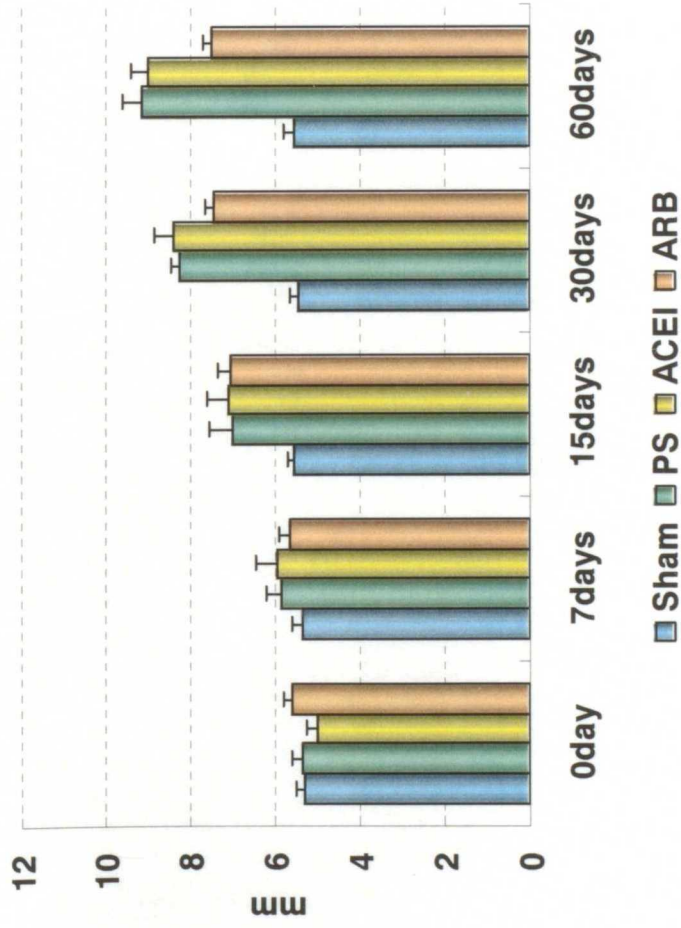
Increment after 60days



n = 6 mean ± S.E

Fig.15 Ejection fraction: EF

Time-dependent Change of RWV



Increment after 60days

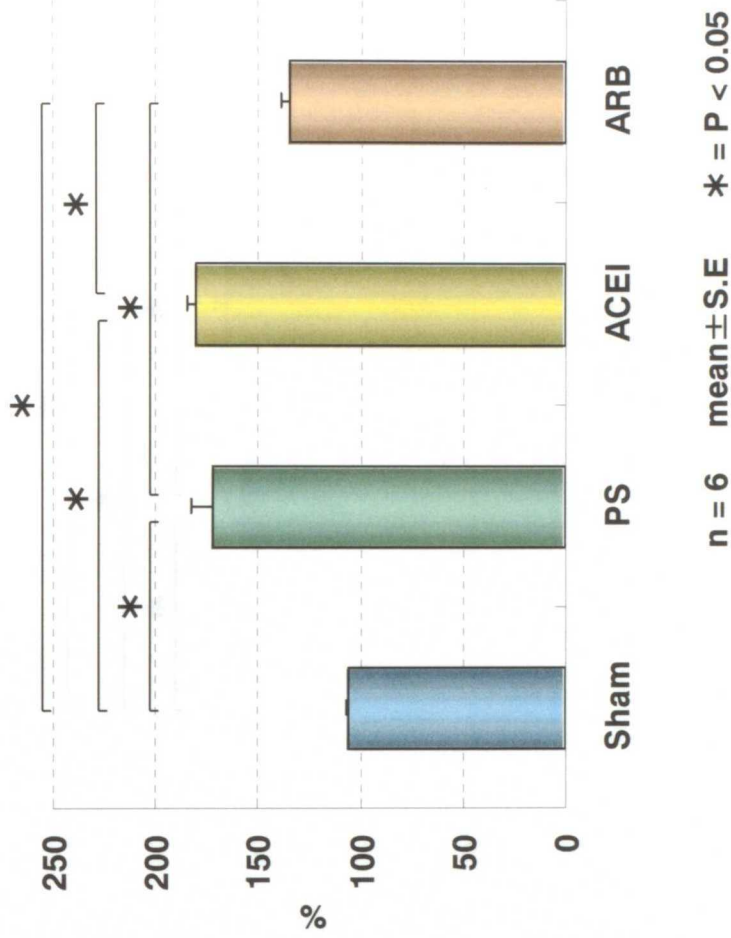
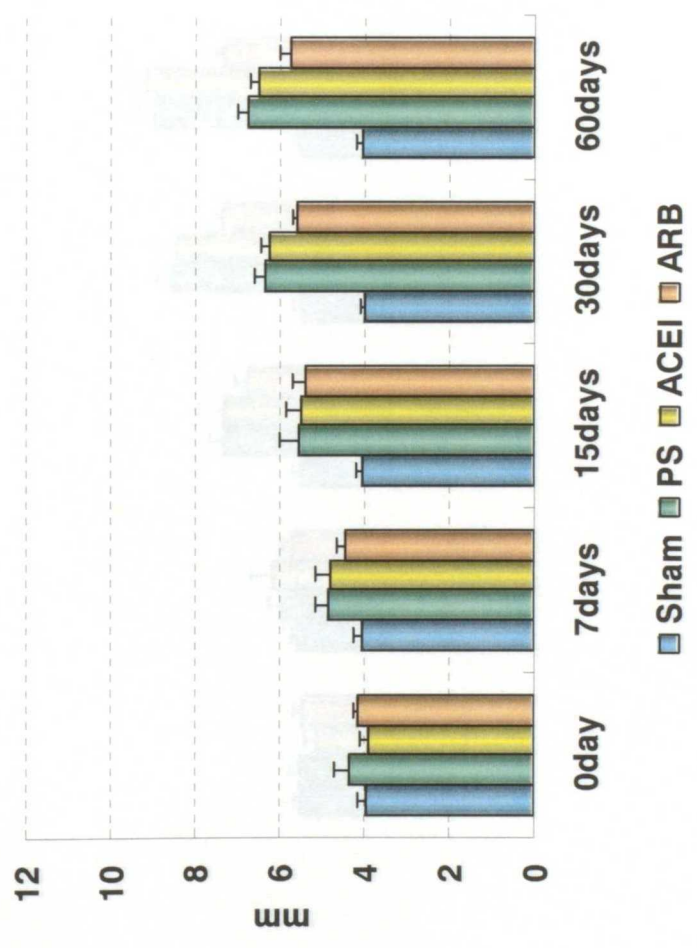


Fig.16 Right ventricular wall thickness
short axis: end-systolic

Time-dependent Change of RVW



Increment after 60days

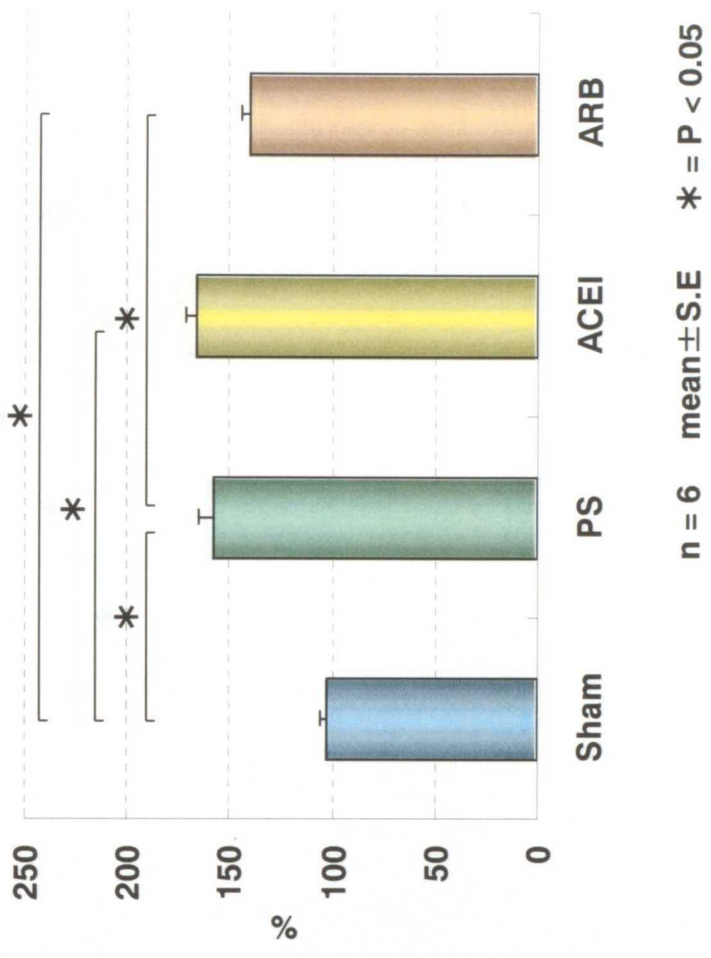
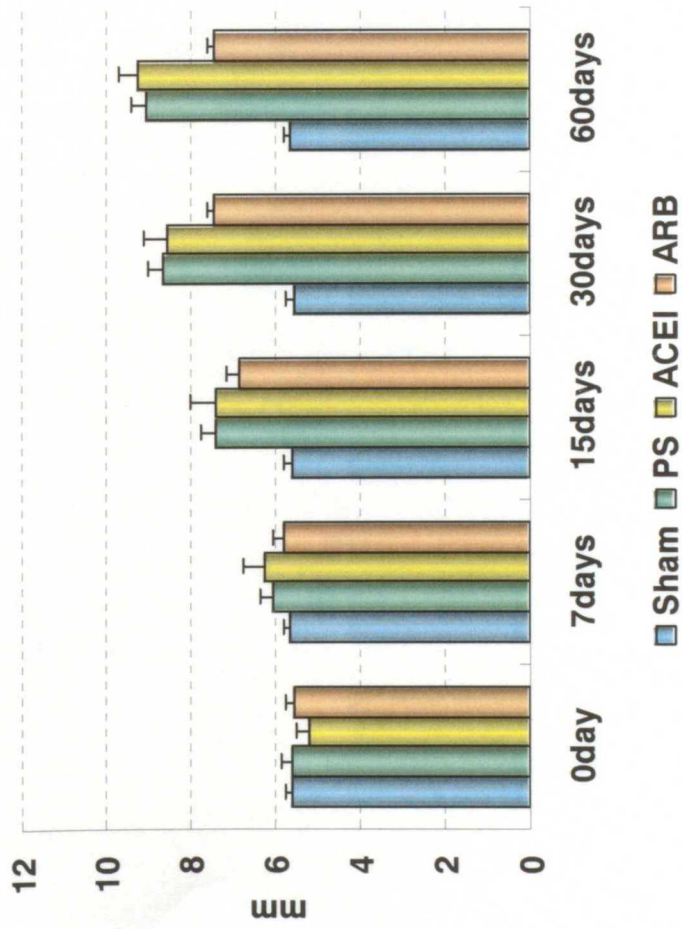


Fig.17 Right ventricular wall thickness
short axis: end-diastolic

■ Sham ■ PS ■ ACEI ■ ARB

n = 6 mean ± S.E * = P < 0.05

Time-dependent Change of RVW



Increment after 60days

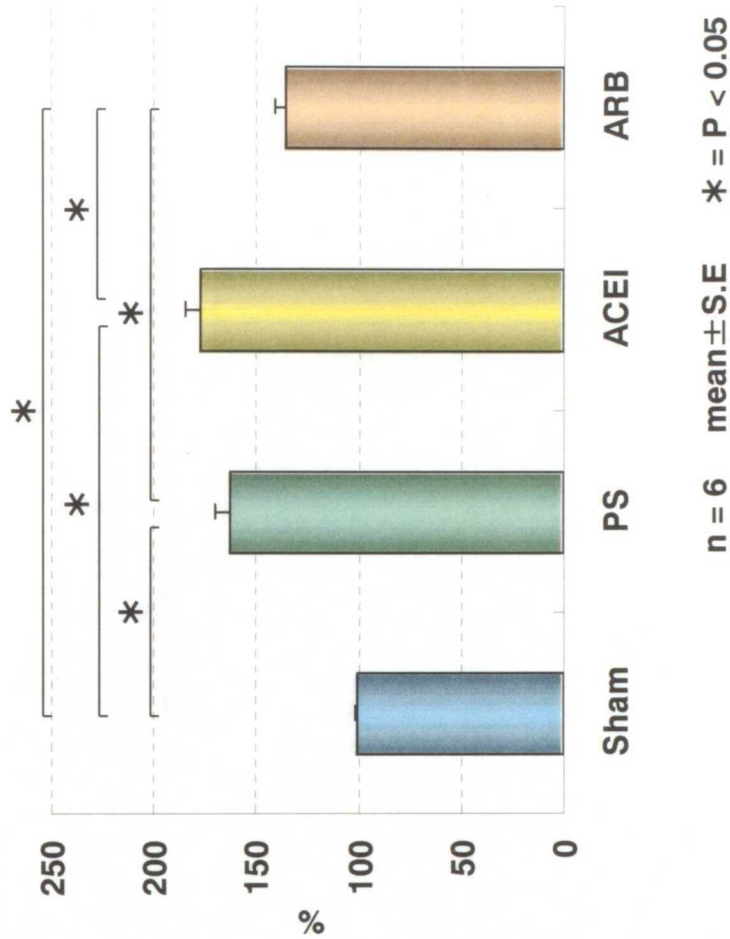
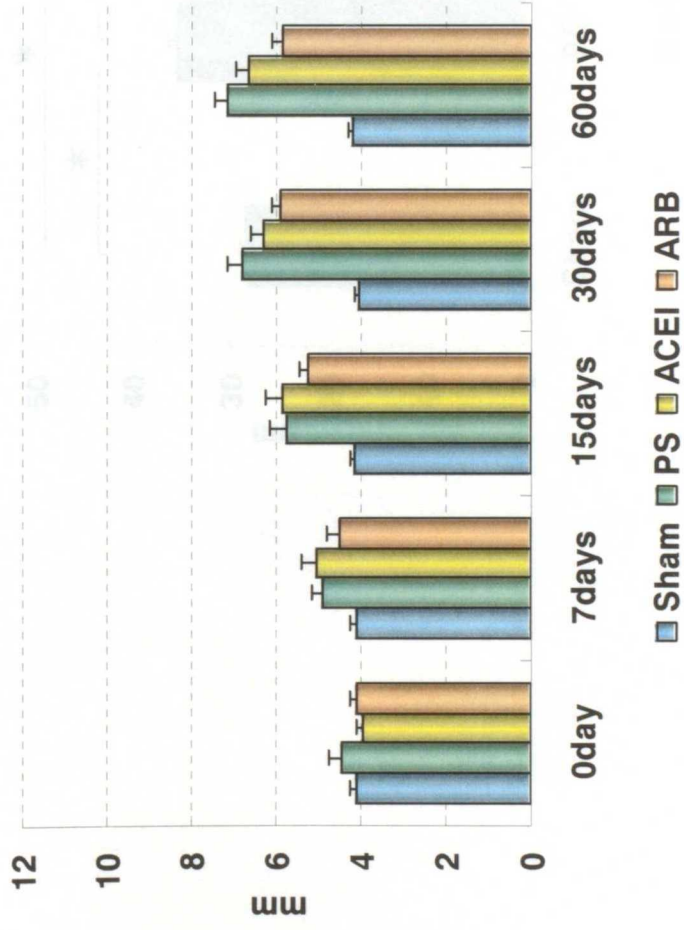


Fig.18 Right ventricular wall thickness
long axis: end-systolic

Time-dependent Change of RWV



Increment after 60days

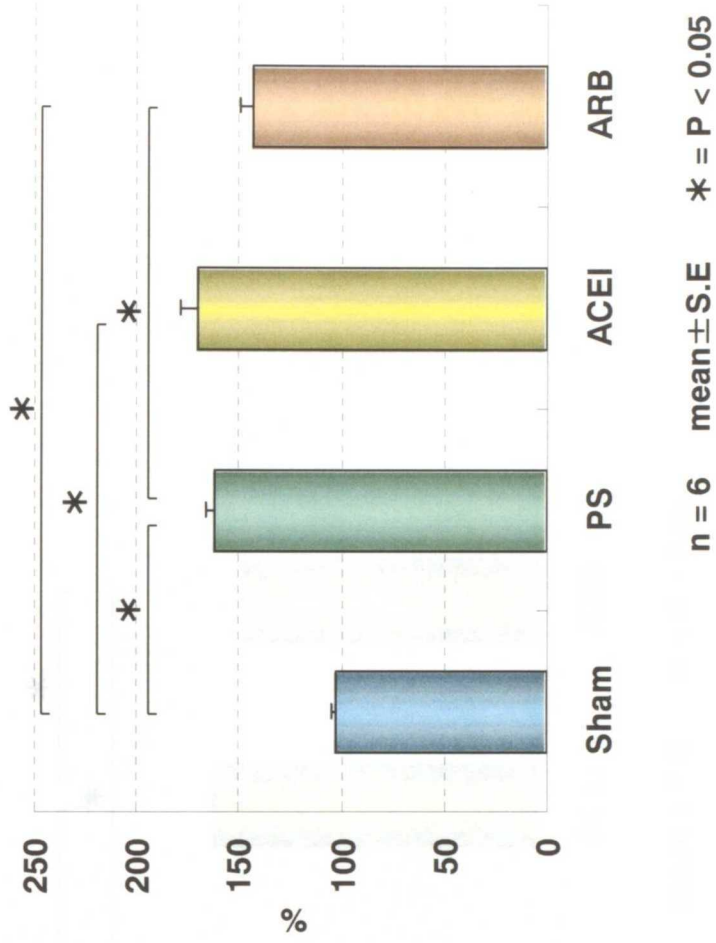
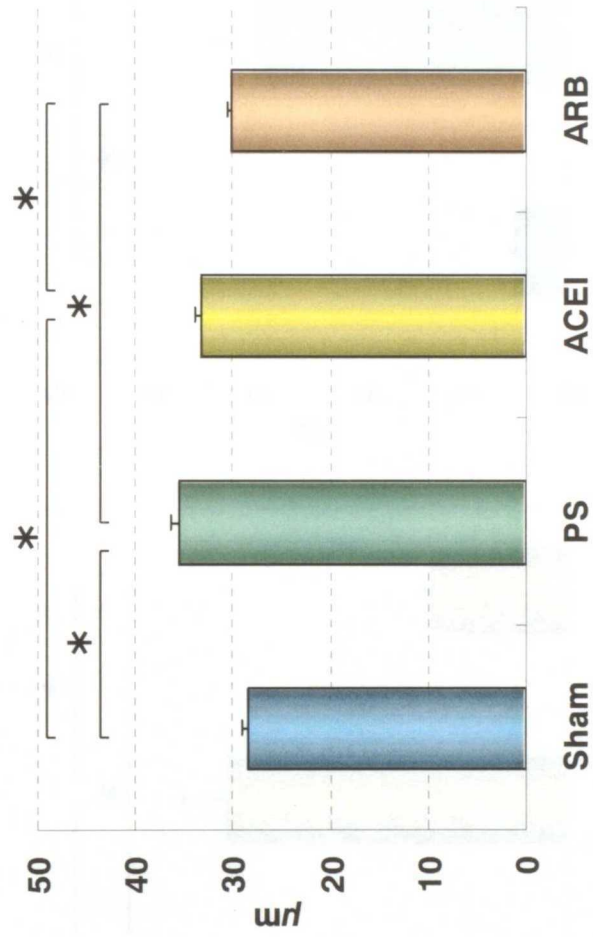


Fig.19 Right ventricular wall thickness
long axis: end-diastolic

n = 6 mean ± S.E * = P < 0.05

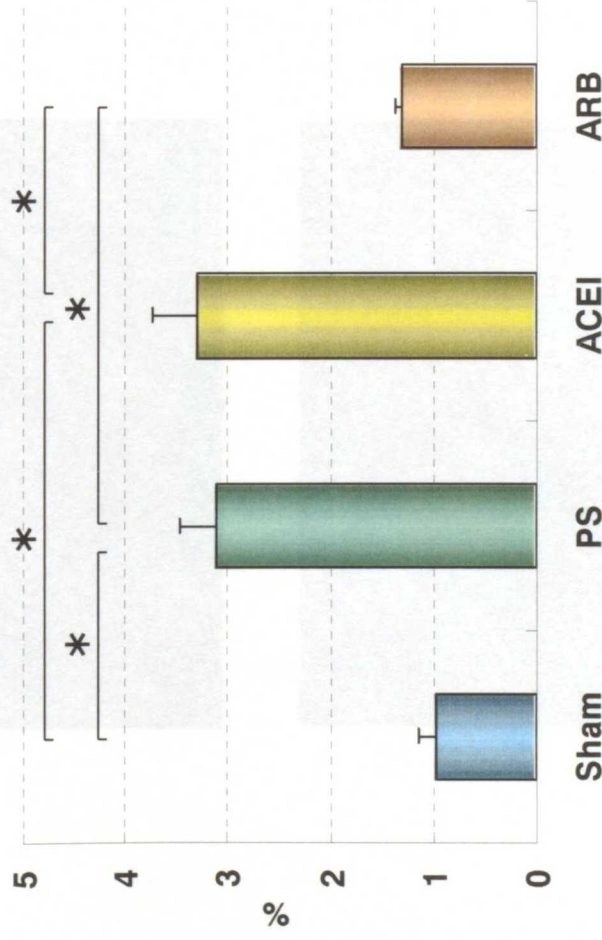


n = 6 mean ± S.E * = P < 0.05

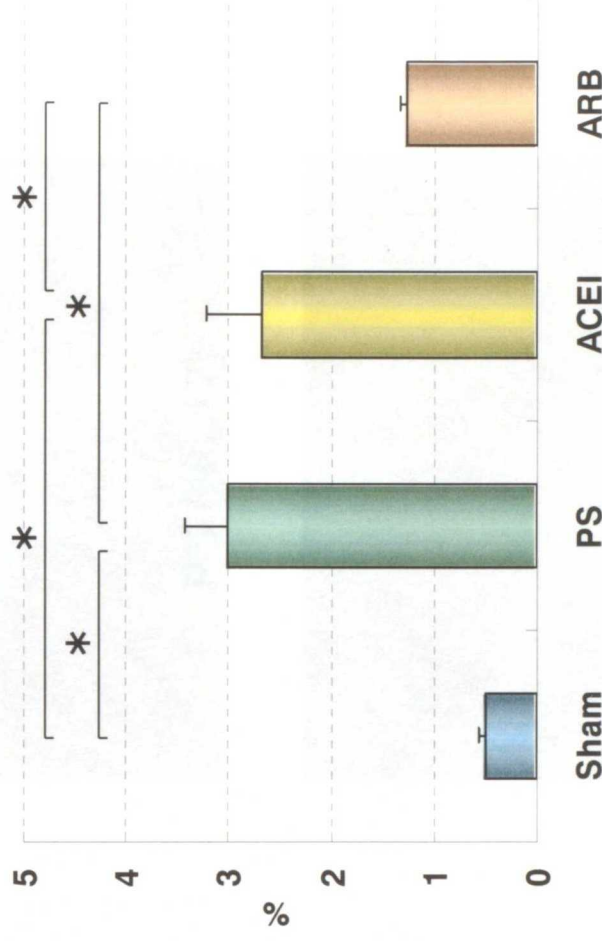
Fig.20 Right ventricular myocyte diameter

Interstitial

epicardium



endocardium



n = 6 mean ± S.E * = P < 0.05

Fig.21 Fibrous tissue area

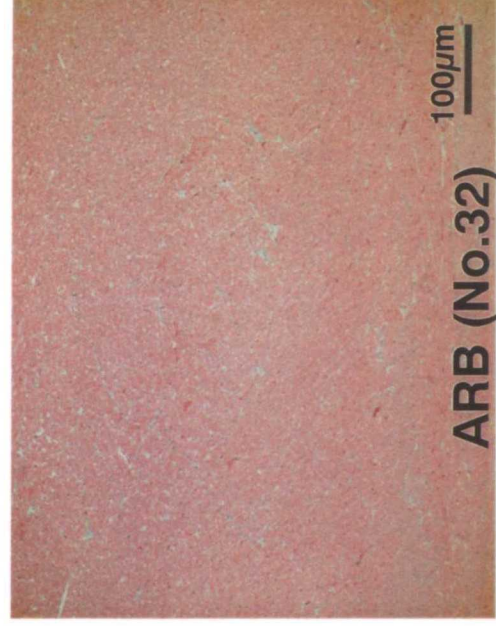
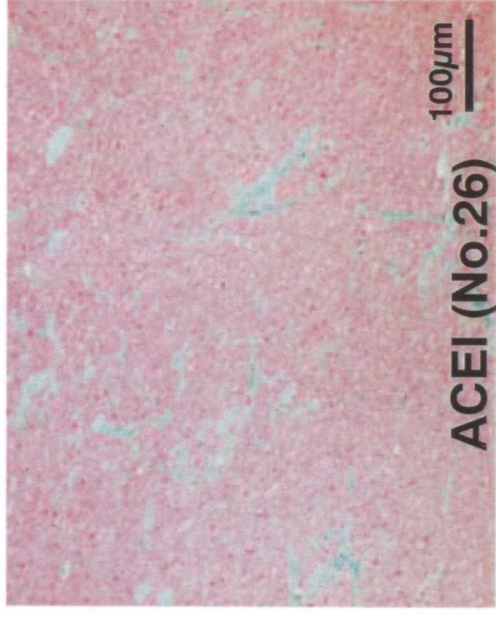
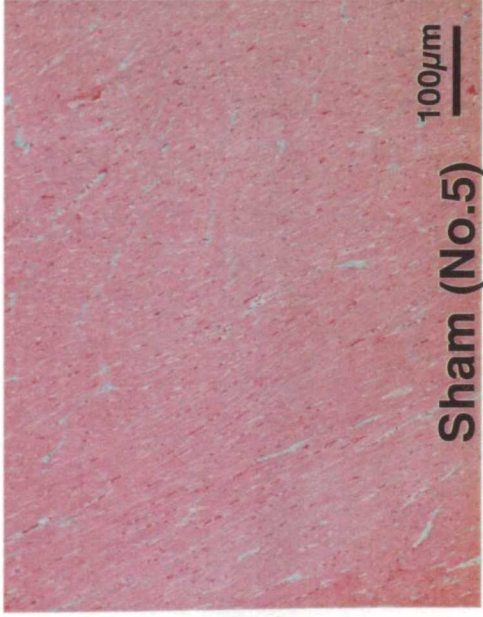


Fig.22 Fibrous tissue area
Interstitial: epicardium

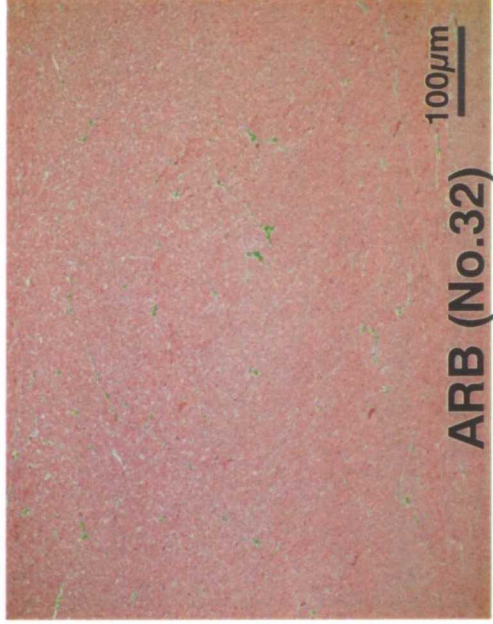
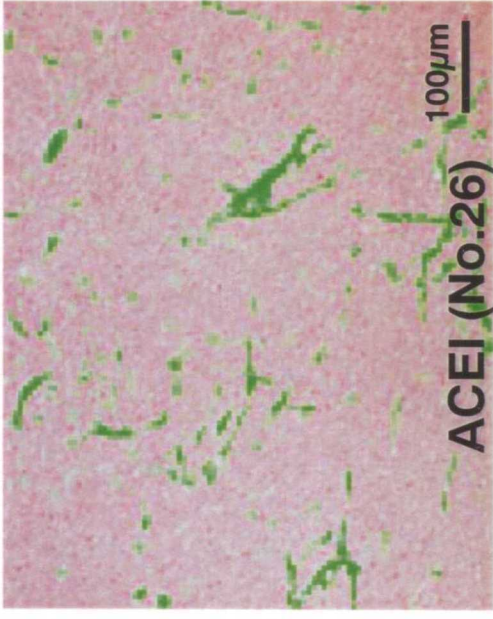
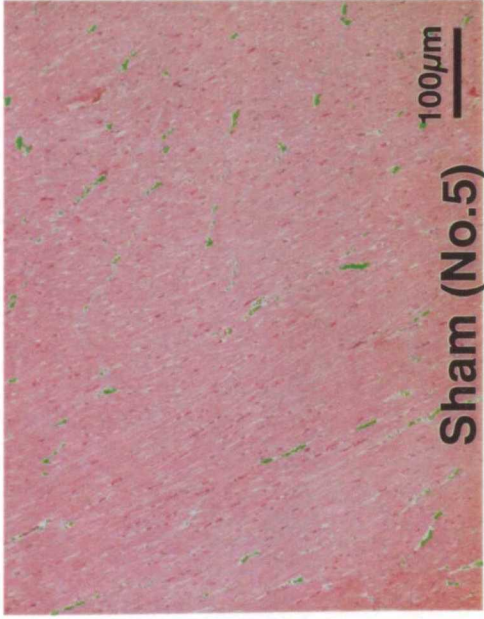


Fig.23 Fibrous tissue area
Interstitial: epicardium

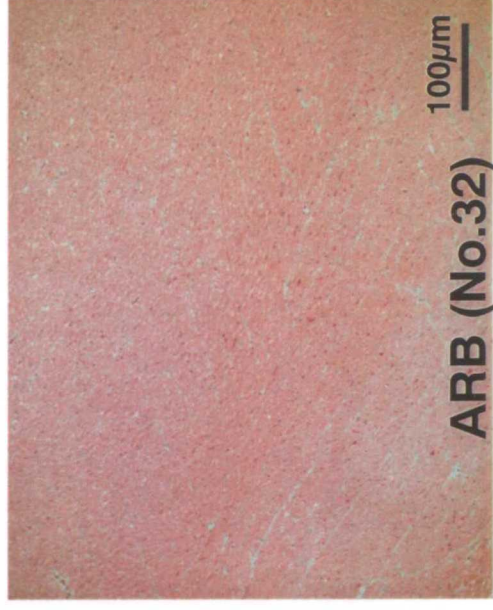
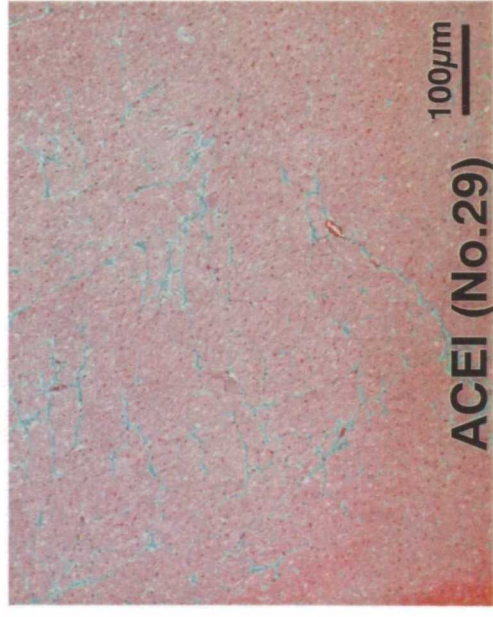
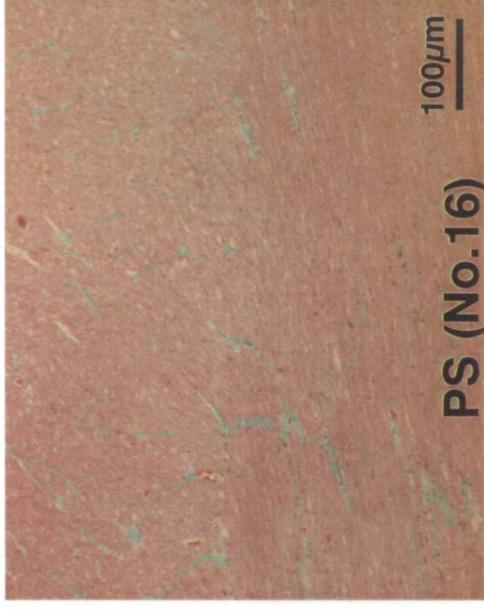
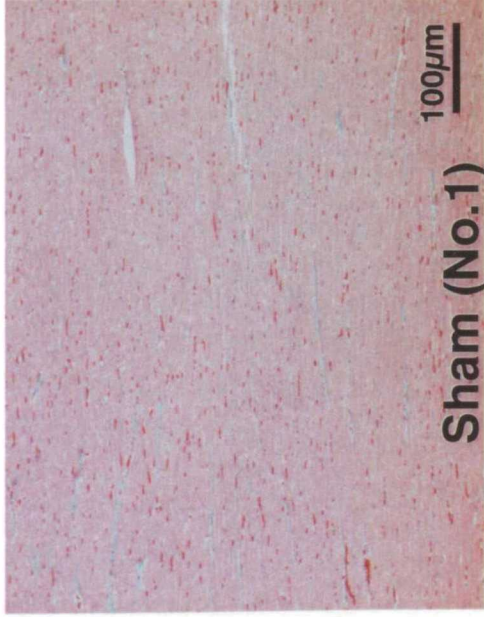


Fig.24 Fibrous tissue area
Interstitial: endocardium

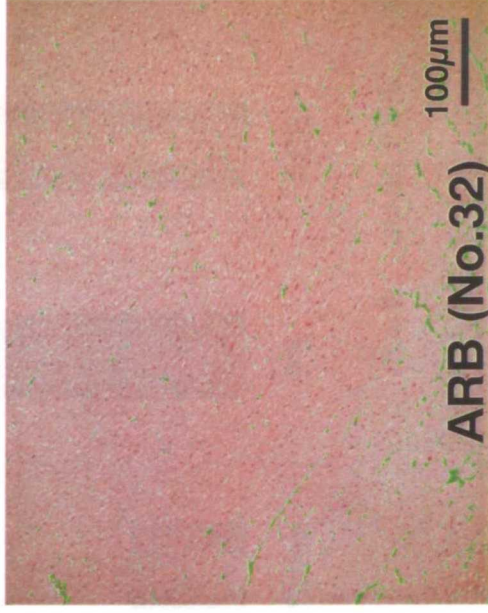
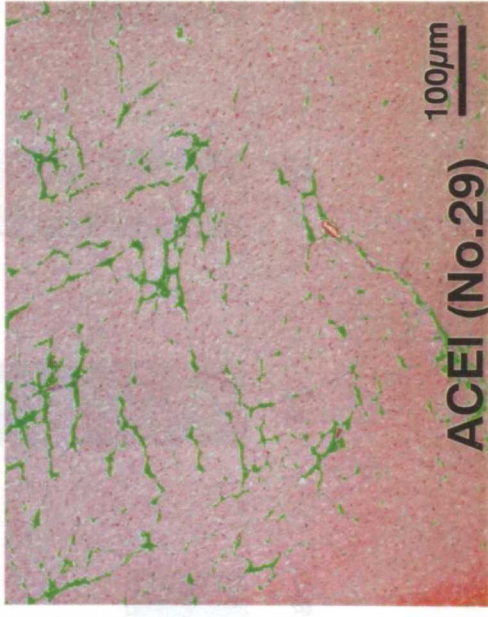
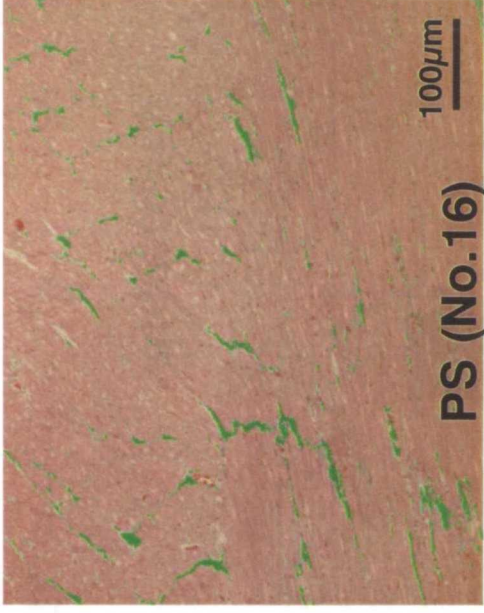
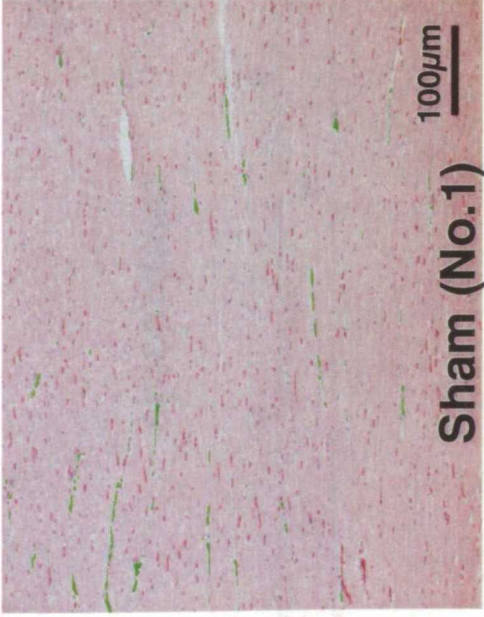
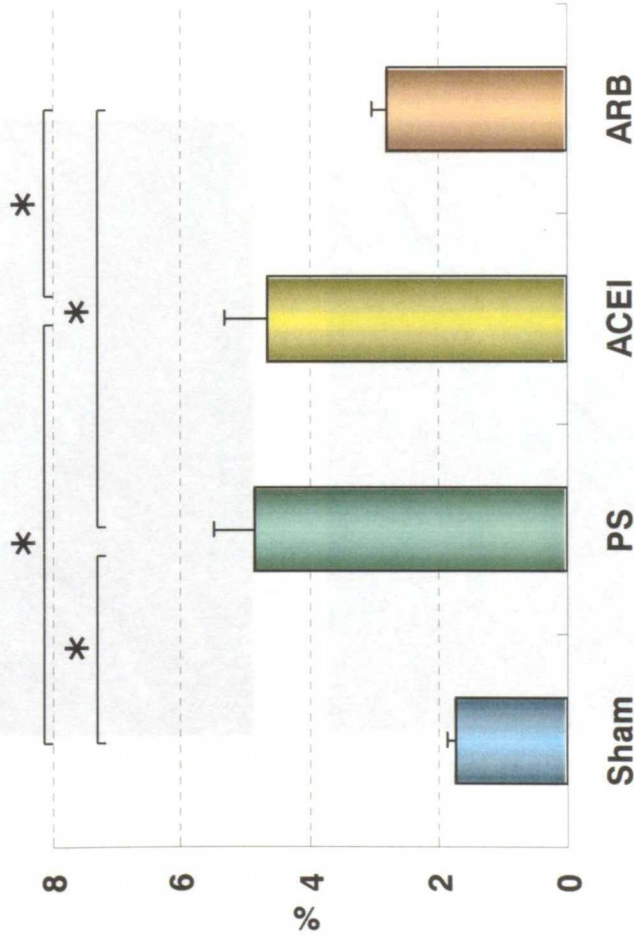


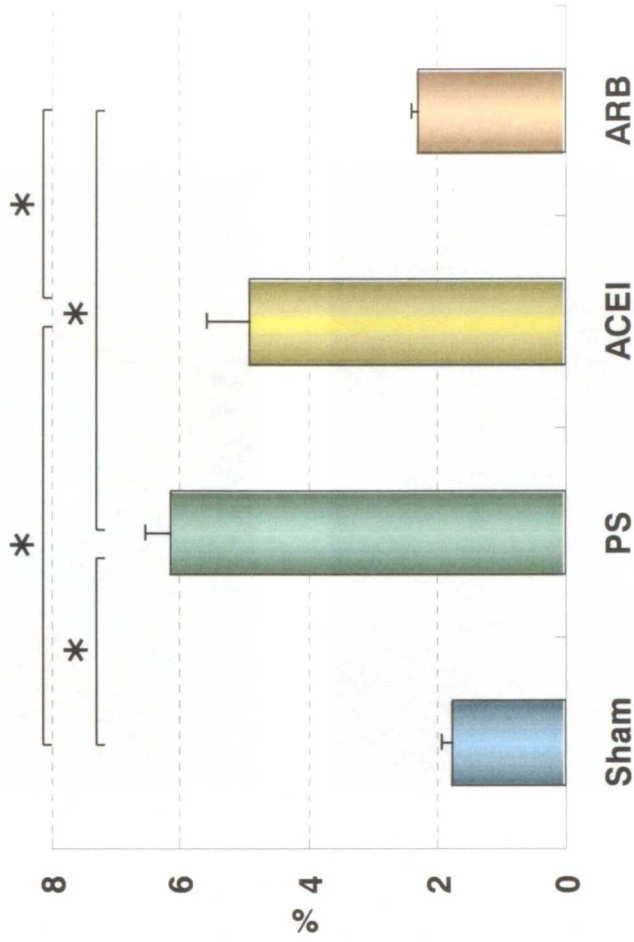
Fig.25 Fibrous tissue area
Interstitial: endocardium

perivascular

epicardium



endocardium



n = 6 mean ± S.E * = P < 0.05

Fig.26 Fibrous tissue area

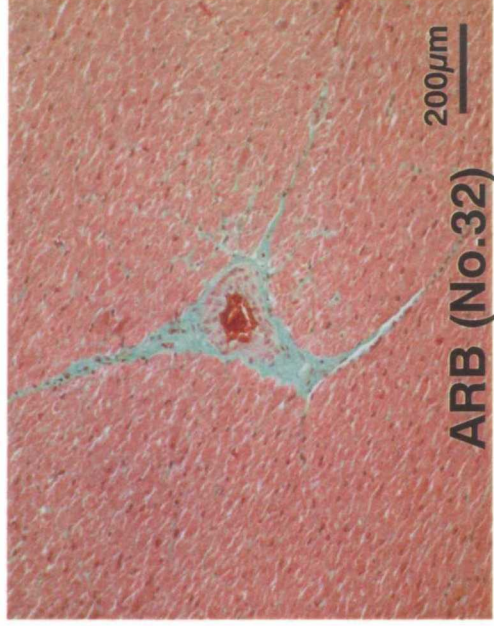
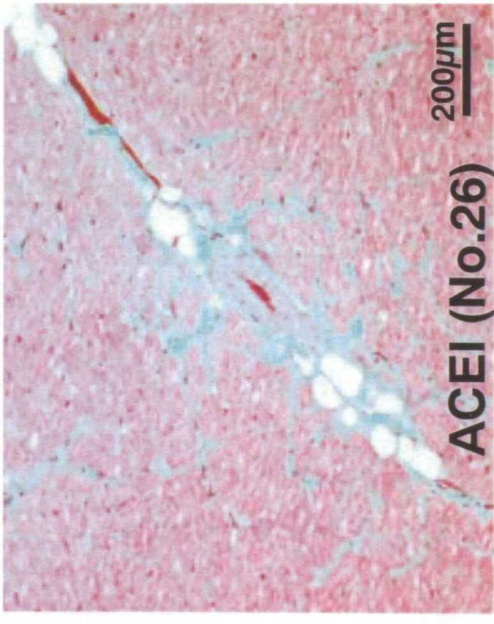
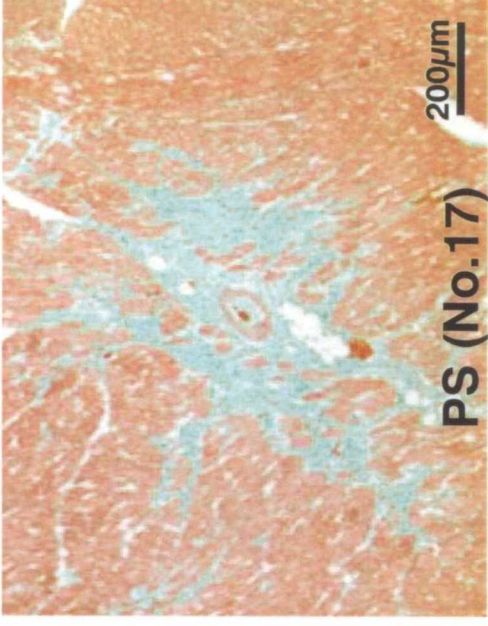


Fig.27 Fibrous tissue area
perivascular : epicardium

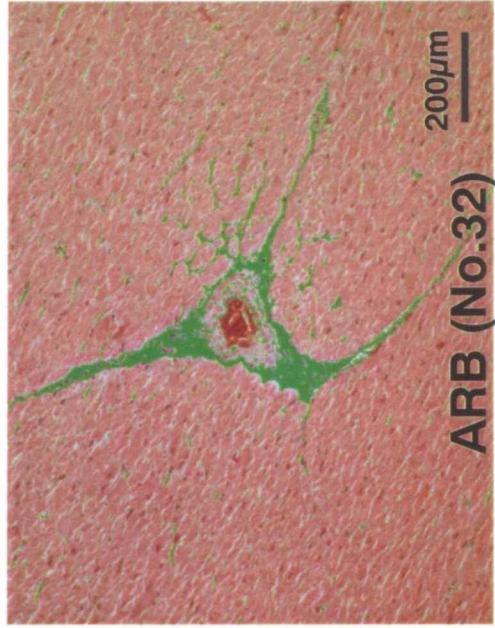
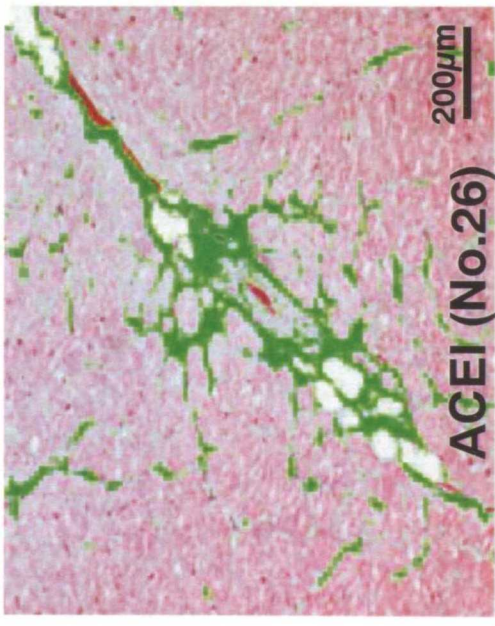
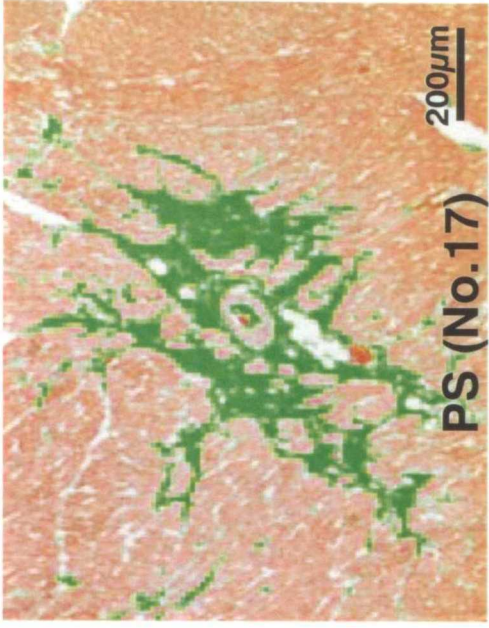
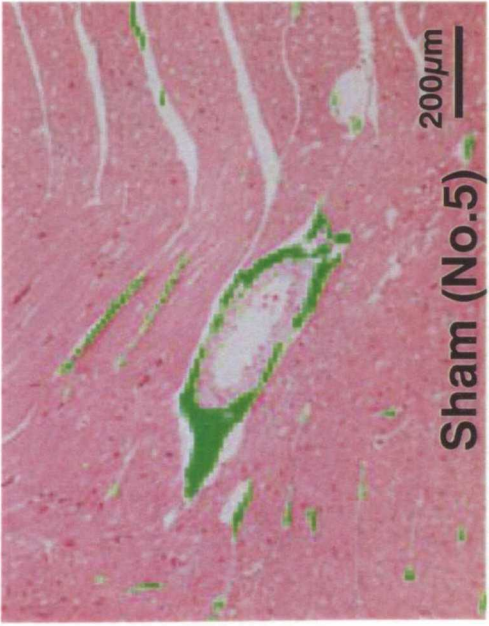


Fig.28 Fibrous tissue area
perivascular : epicardium

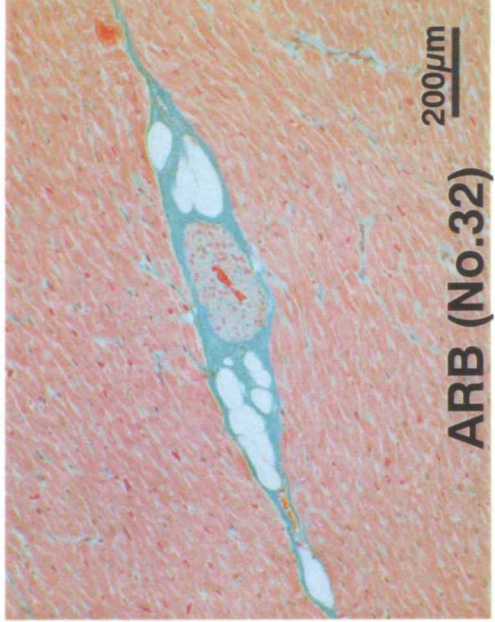
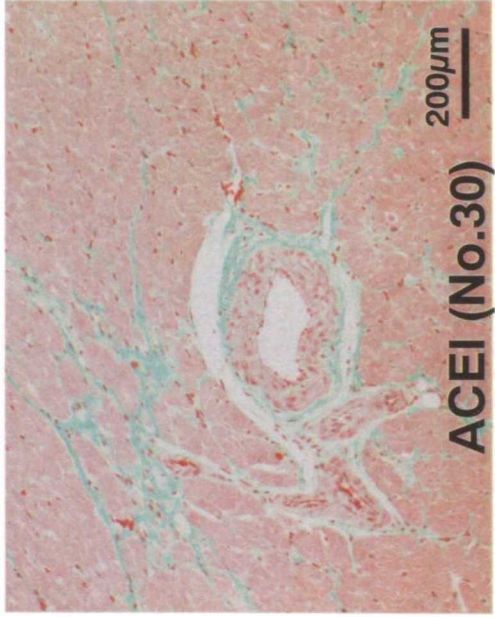
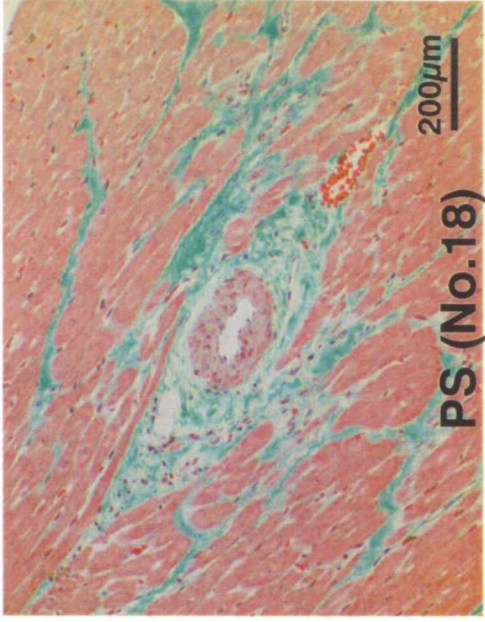


Fig.29 Fibrous tissue area
perivascular : endocardium

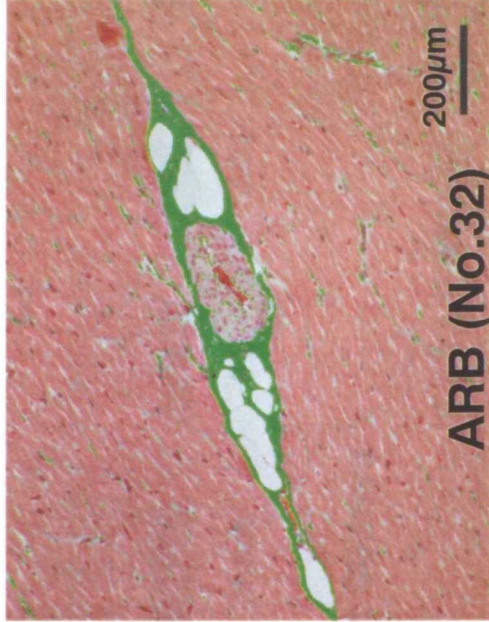
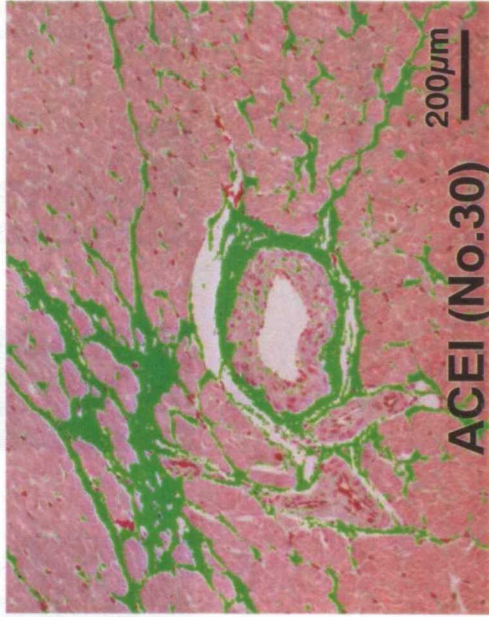
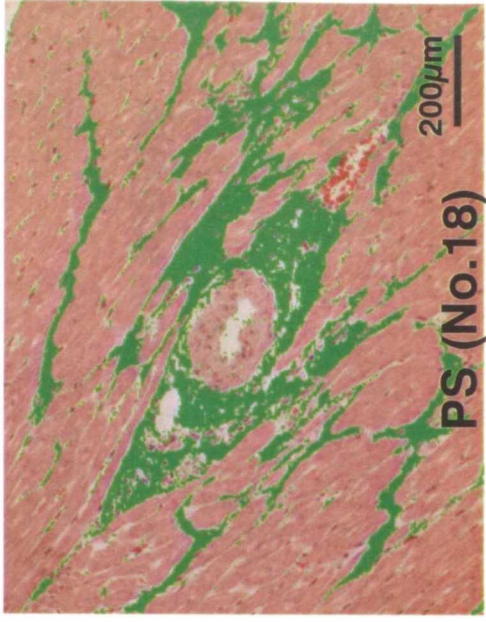
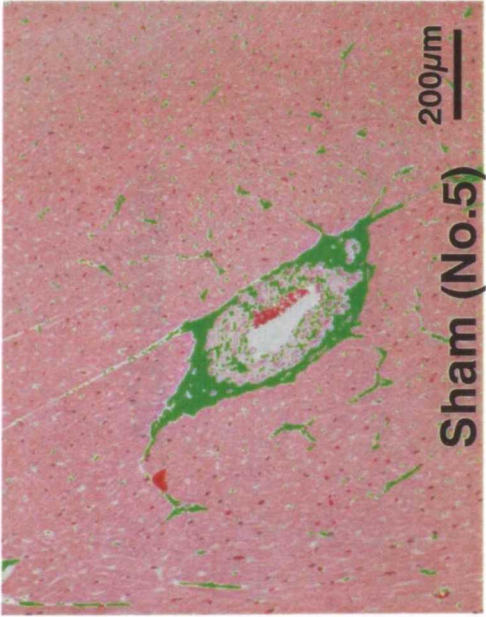
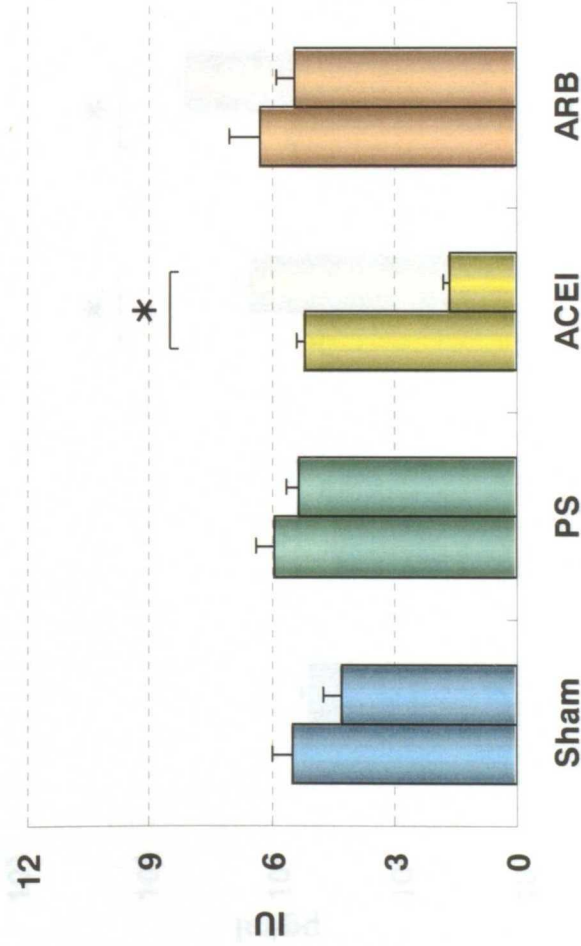
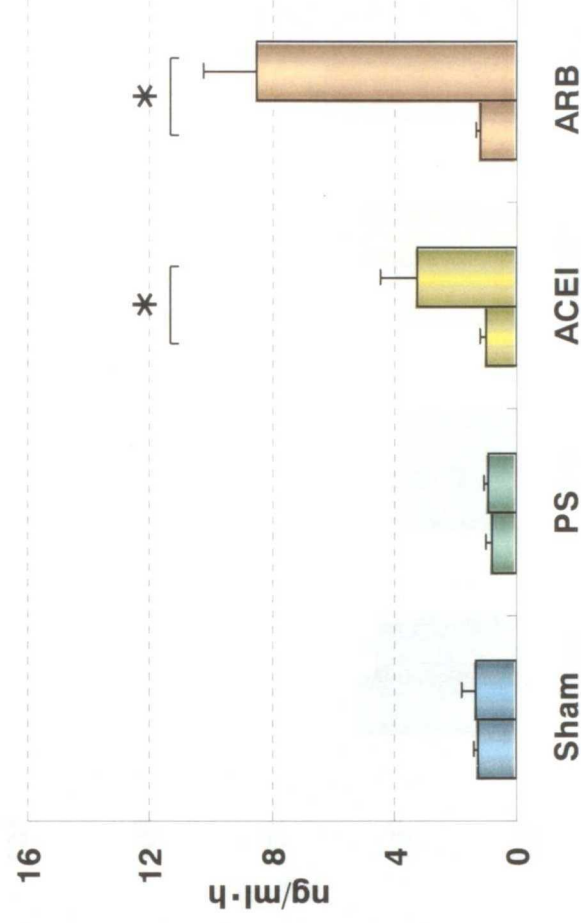


Fig.30 Fibrous tissue area
perivascular : endocardium

ACE activity



PRA activity

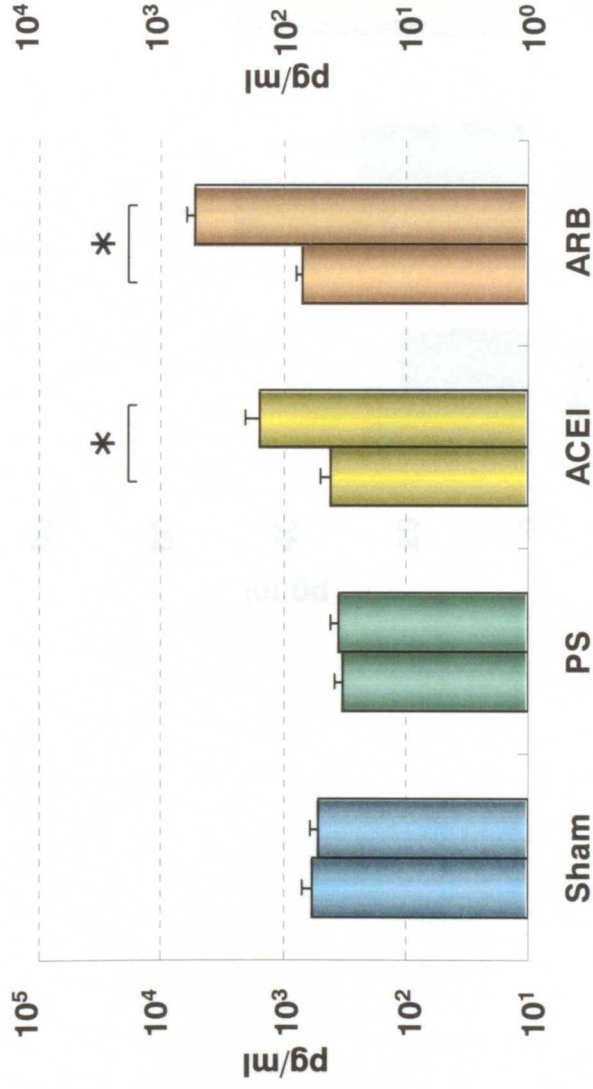


left bar: 0day right bar: 60days

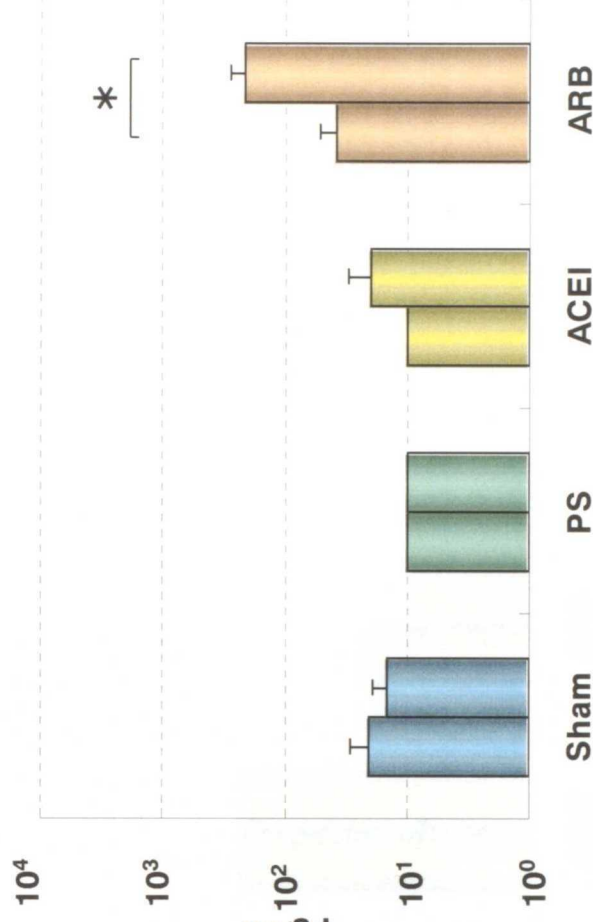
n = 6 mean ± S.E * = P < 0.05

Fig.31 Blood renin-angiotensin-aldosterone system

ANG I



ANG II

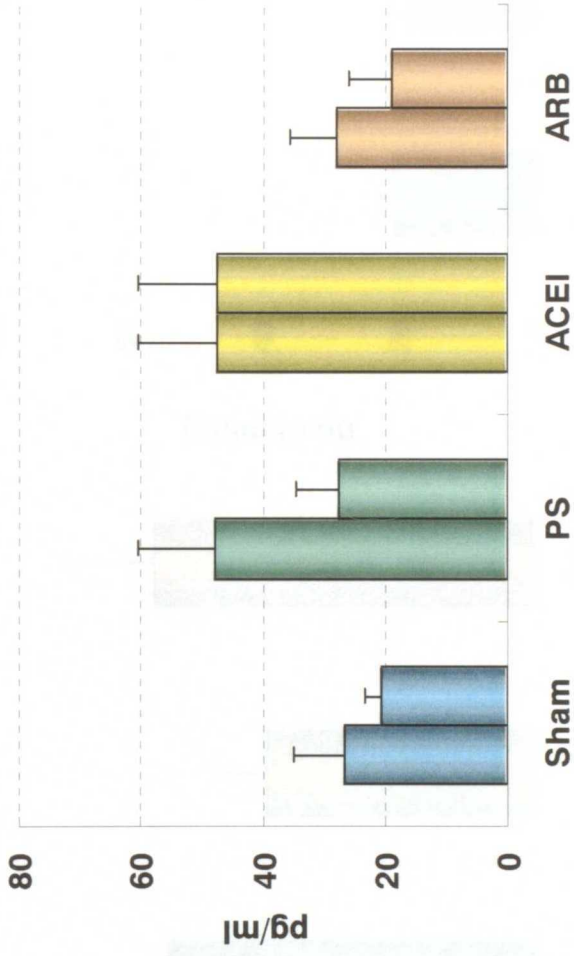


left bar: 0day right bar: 60days

n = 6 mean ± S.E * = P < 0.05

Fig.32 Blood renin-angiotensin-aldosterone system

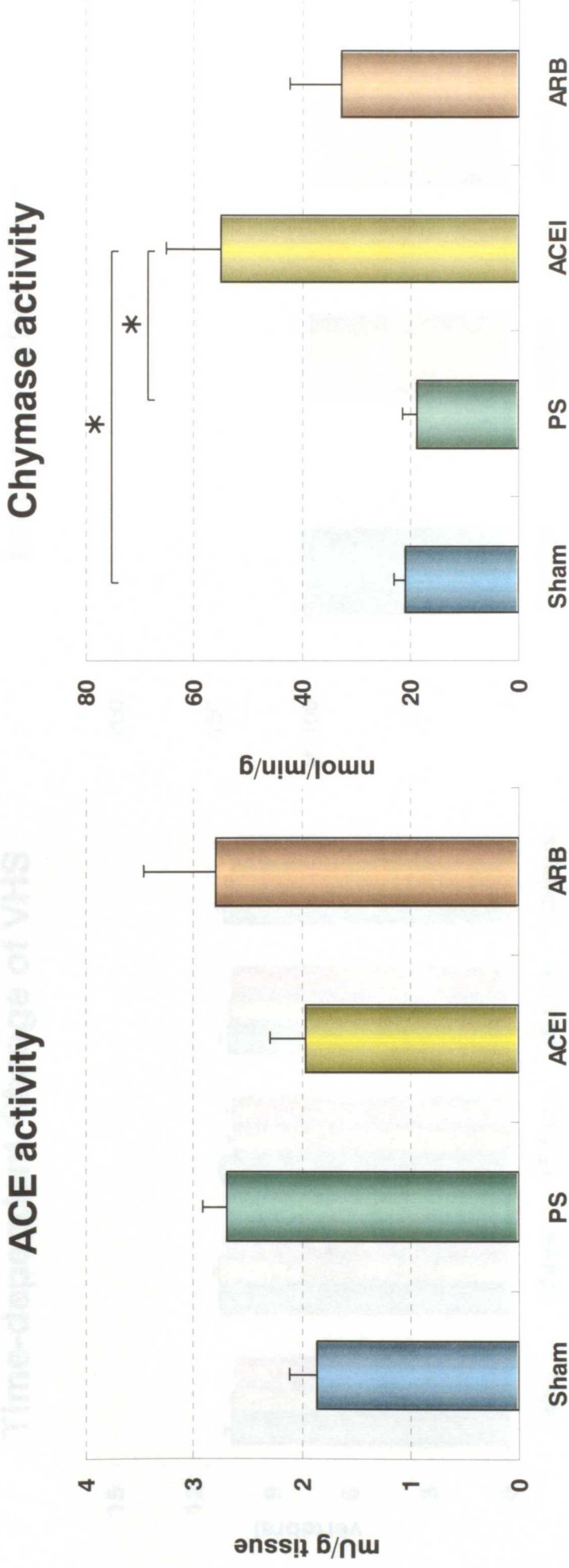
ALD



left bar: 0day right bar: 60days

n = 6 mean ± S.E

Fig.33 Blood renin-angiotensin-aldosterone system



n = 6 mean ± S.E * = P < 0.05

Fig.34 ACE and Chymase activity in right ventricular

Time-dependent Change of VHS



Increment after 60days

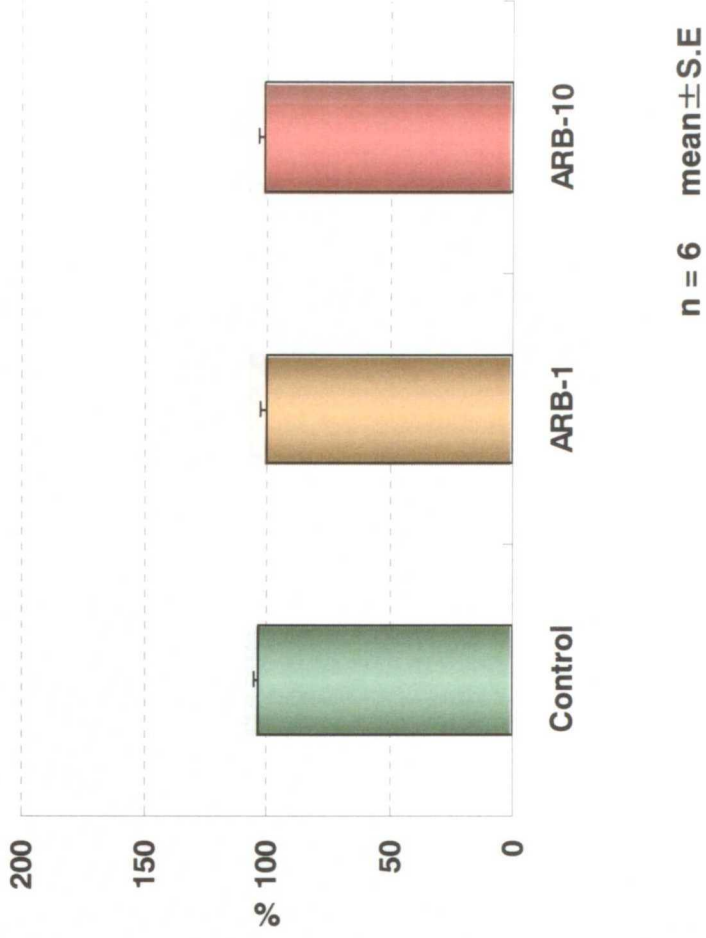
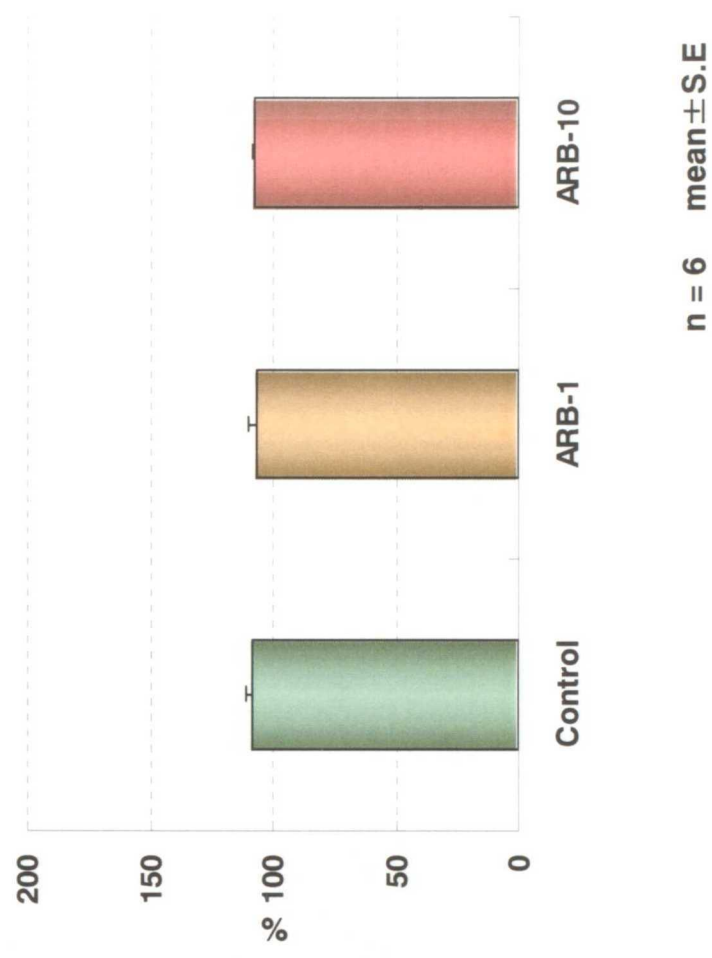


Fig.35 Vertebral heart size: VHS

Time-dependent Change of CTR



Increment after 60days



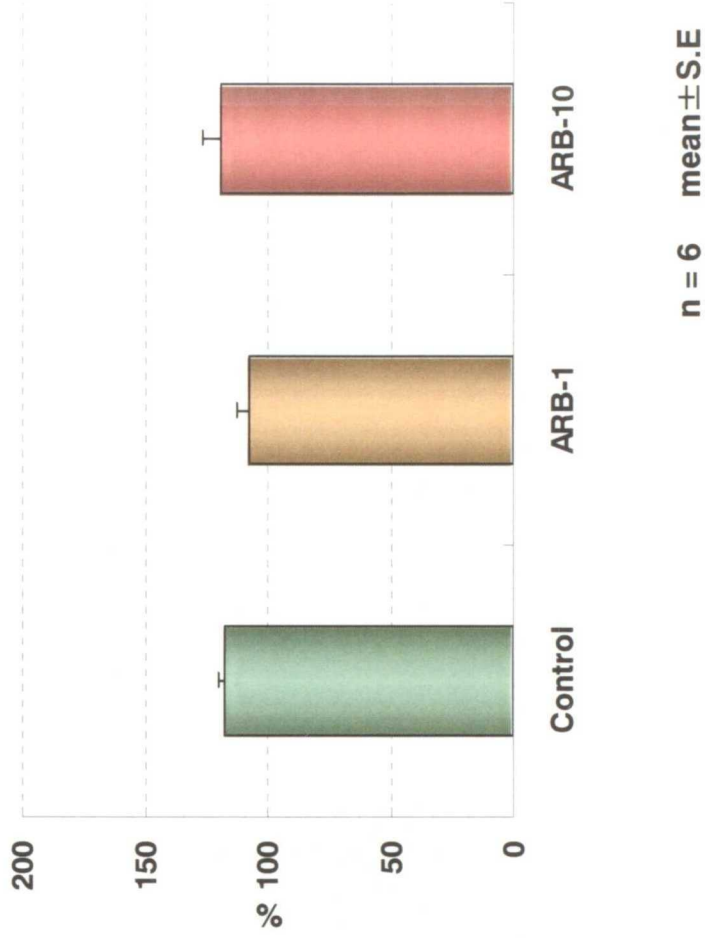
n = 6 mean ± S.E

Fig.36 Cardiac thoracic ratio: CTR

Time-dependent Change of FS



Increment after 60days



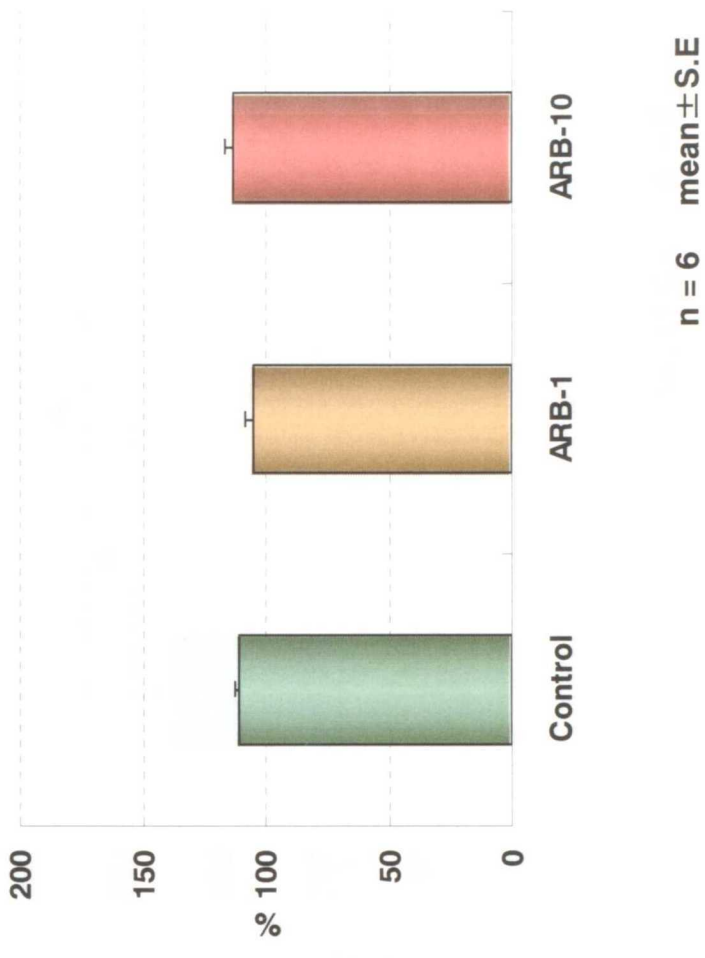
n = 6 mean ± S.E

Fig.37 Fractional shortening: FS

Time-dependent Change of EF



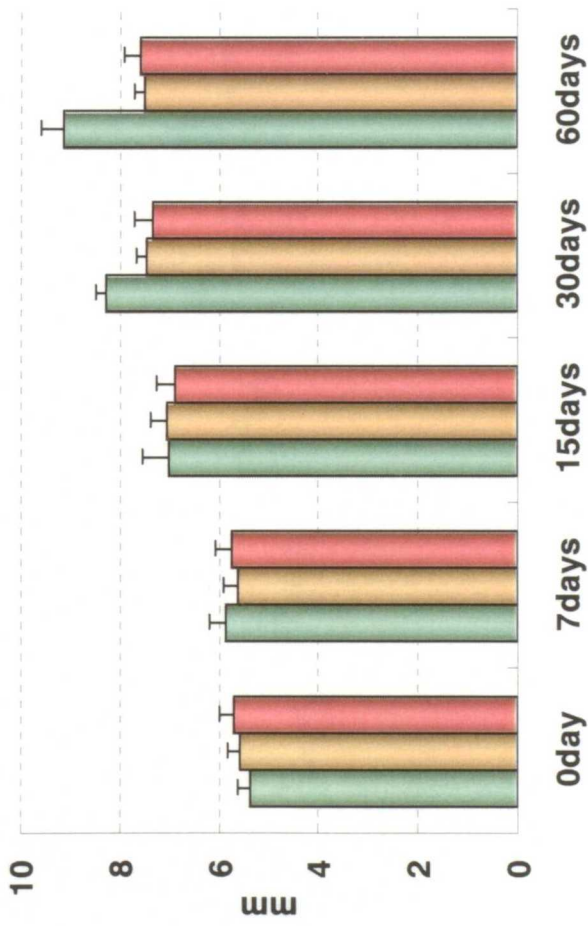
Increment after 60days



n = 6 mean ± S.E

Fig.38 Ejection fraction: EF

Time-dependent Change of RWV



Increment after 60days

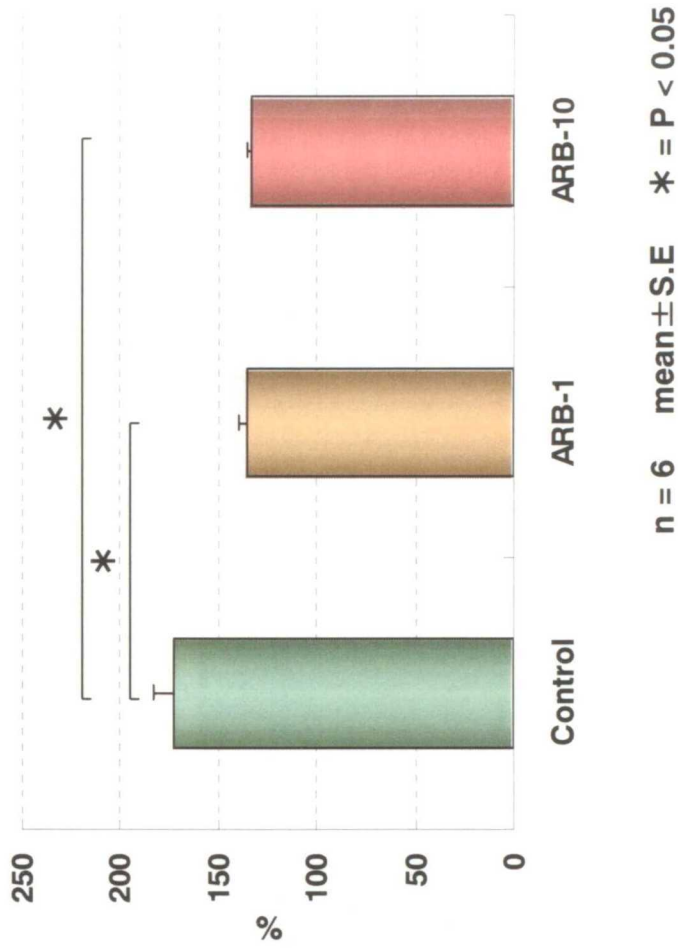
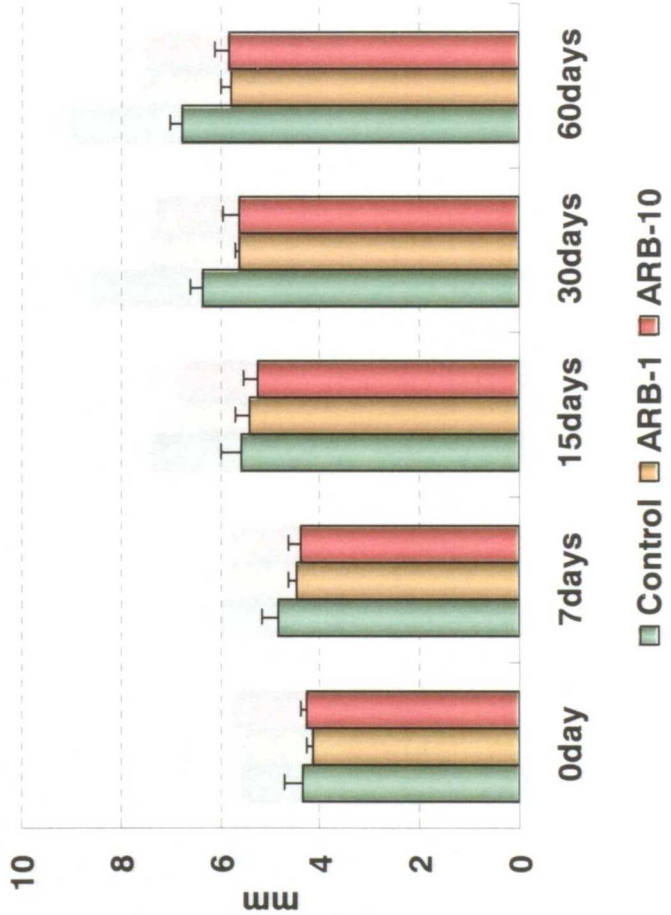


Fig.39 Right ventricular wall thickness
 short axis: end-systolic

Time-dependent Change of RVW



Increment after 60days

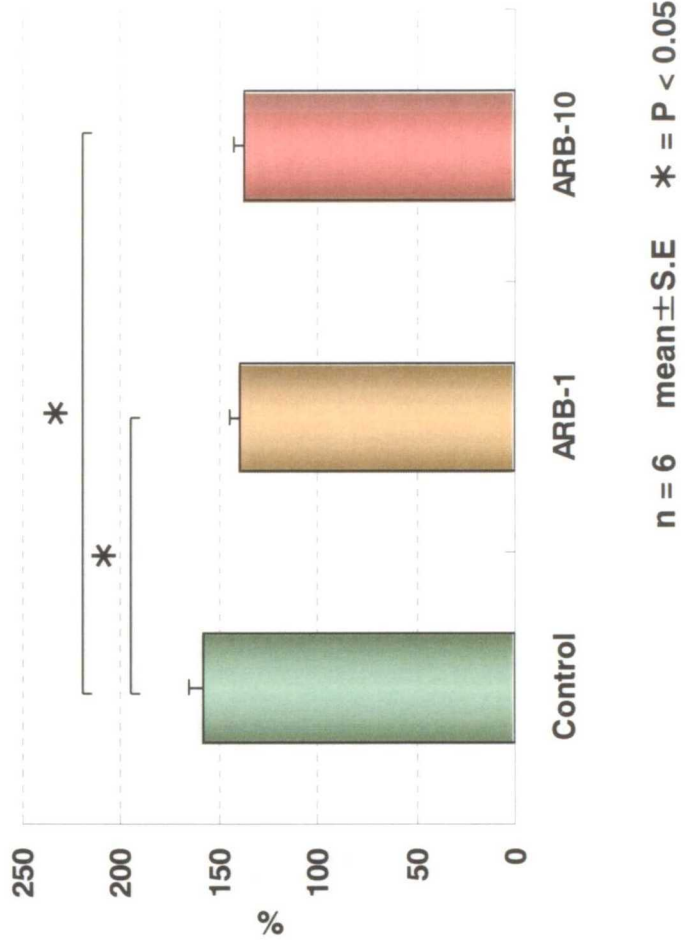
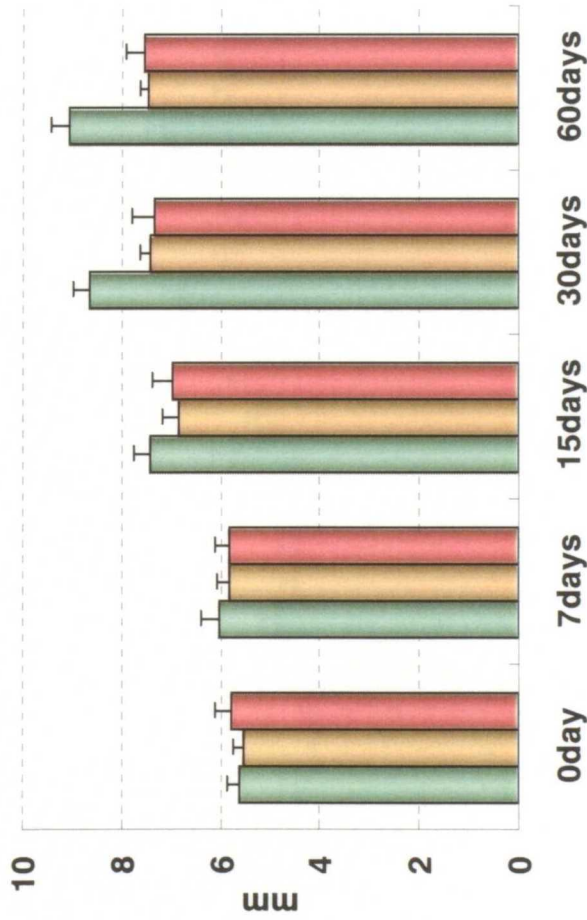
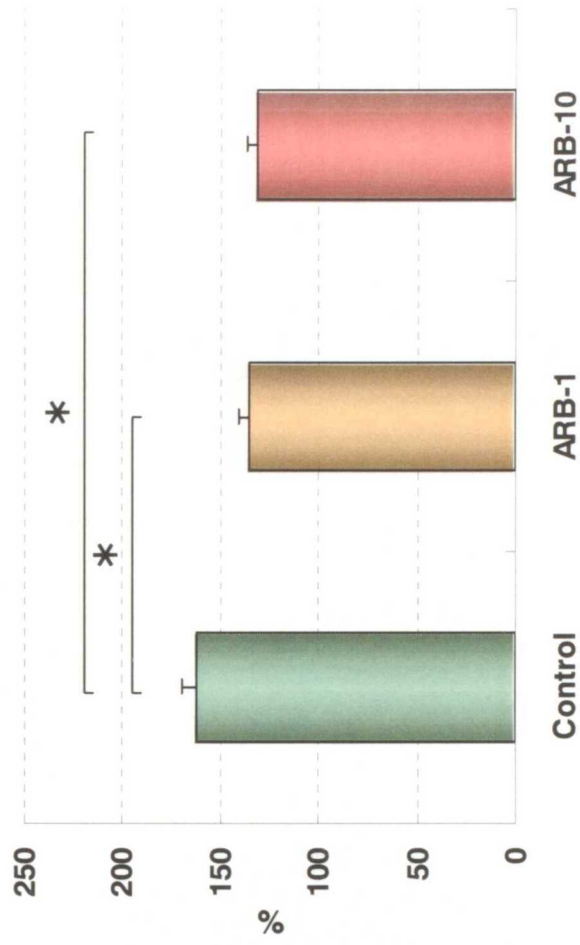


Fig.40 Right ventricular wall thickness
short axis: end-diastolic

Time-dependent Change of RWV



Increment after 60days



■ Control ■ ARB-1 ■ ARB-10

n = 6 mean ± S.E * = P < 0.05

Fig.41 Right ventricular wall thickness
long axis: end-systolic

Time-dependent Change of RVW



Increment after 60days

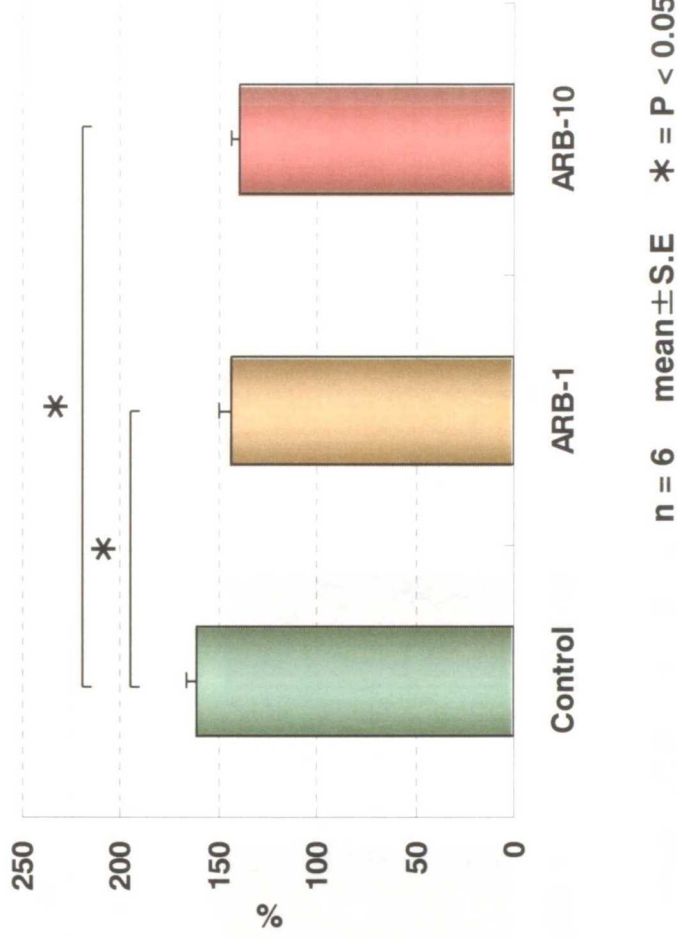
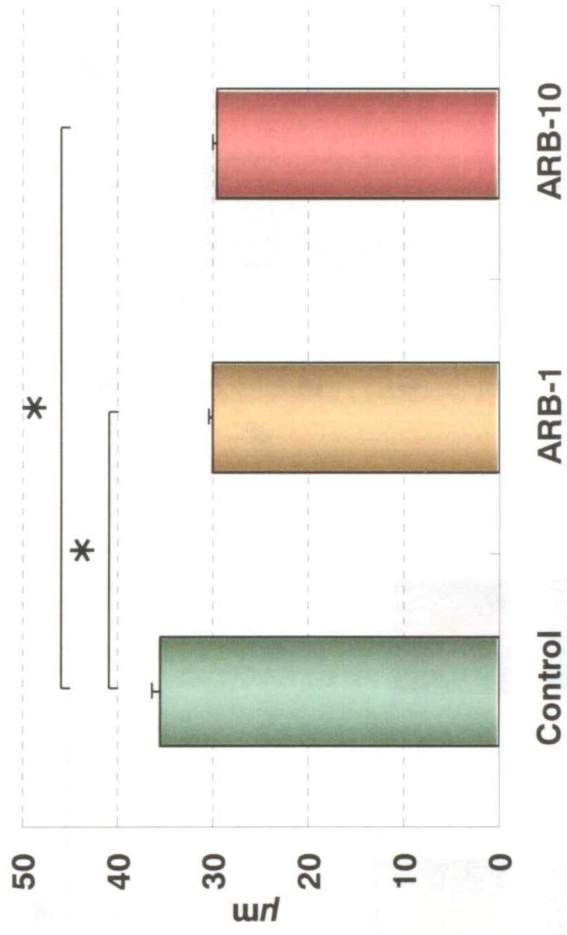


Fig.42 Right ventricular wall thickness
 long axis: end-diastolic



n = 6 mean ± S.E * = P < 0.05

Fig.43 Right ventricular myocyte diameter

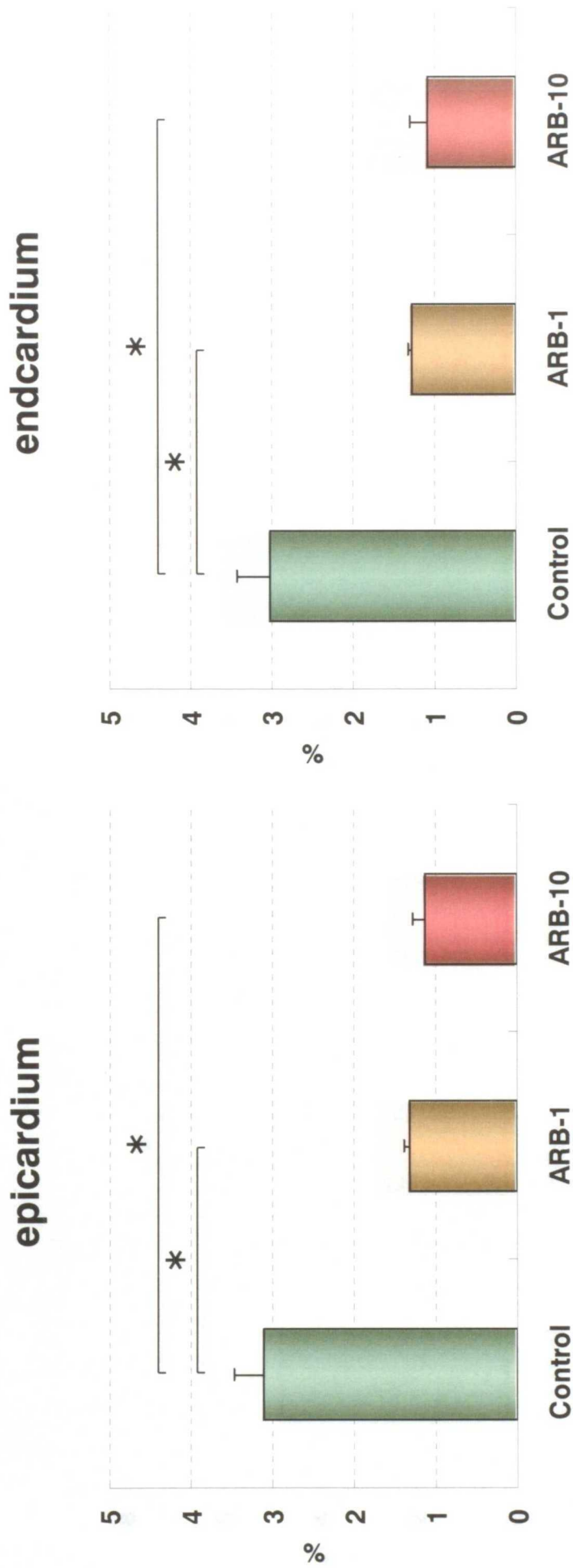


Fig.44 Fibrous tissue area (Interstitial)

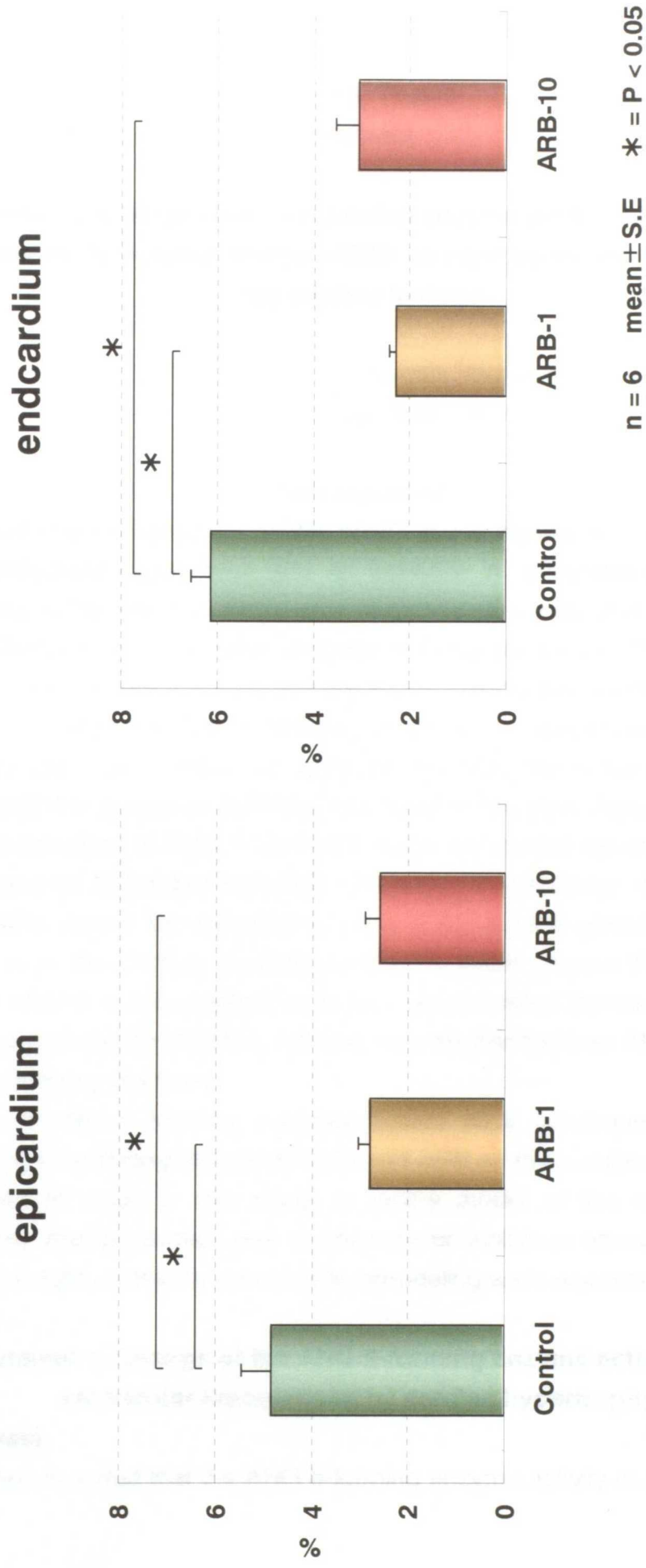


Fig.45 Fibrous tissue area (perivascular)

Doctoral Thesis

Abstract

The effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) and an angiotensin II receptor blocker (ARB) on right ventricular myocardial remodeling in dogs

Tsuyoshi Yamane (Student No.: DV9905)
Clinical Veterinary Course, Veterinary Science

[Background]

Long-term mechanical stress on the heart causes myocardial remodeling such as cardiomyocyte hypertrophy and an increase in extracellular matrix. Such remodeling is the result of the heart's response to stress. It gradually causes diastolic dysfunction of the heart and results in cardiac failure. Thus, in treating cardiovascular disease it is essential to prevent myocardial remodeling.

It is known that angiotensin II (ANG II) is involved in myocardial remodeling. In rat and mouse hearts, ANG II is produced by ACE. But in human and canine hearts, ANG II is produced ACE and chymase. It has been reported that ACEIs inhibit the formation of ANG II, and thus inhibit myocardial remodeling in rats. It is impossible for ACEIs to inhibit ANG II formation that involves chymase, and as such, ACEIs cannot be expected to have a myocardial remodeling inhibitory effect in dogs. By contrast, recently developed ARBs prevent the physiological action of ANG II at the receptor level, and are therefore considered to have a myocardial remodeling inhibitory effect in animals that have an ANG II formation pathway involving chymase.

Change of ANG II forming enzymes occurs as a consequence of cardiac hypertrophy or inhibitory effects of ACEI and ARB on myocardial remodeling are not cleared in dogs. In this study, a canine model of the right ventricular hypertrophy was produced, and mechanism or inhibitory effects of ACEI and ARB on the right ventricular myocardial remodeling were examined.

Experiment 1. Change of the ANG II-forming enzyme activity in right ventricular myocardium by cardiac hypertrophy

[Objectives]

It has been reported that the ANG II-forming enzyme activity in cardiac muscle

varies in accordance with animals, organs and clinical stage. In this experiment, changes in the activity of the ANG II-forming enzymes in the right ventricular myocardium caused by mechanical stress (different stress periods) was examined.

[Materials and methods]

24 healthy Beagles were used in this study. They were divided into 4 groups (1 group; 6 dogs): Sham group (pericardiectomy was performed), 15-day group, 60-day group, and 180-day group (Creation of right ventricular hypertrophy [RVH] was performed in 15, 60 and 180-group). To create RVH, the main pulmonary artery was isolated and encircled with polyester tape to reduce the outer diameter to approximately 60% (PA Banding).

Echocardiography was periodically carried out, and right ventricular wall thickness was measured during the experiment. At the completion of the experiment, the heart was removed and immediately frozen using liquid nitrogen. The heart was stored in a freezer at -80°C until the day of measuring. ACE activity was evaluated by using HPLC to measure the amount of hippuric acid generated by Hip-His-Leu in cardiac muscle homogenate. One unit of ACE activity was defined as the enzyme activity that generates $1\ \mu\text{mol}$ of hippuric acid from Hip-His-Leu at 37°C . Chymase activity was evaluated by means of HPLC to measure the amount of ANG I that was converted to ANG II. Chymase activity was expressed as the amount of ANG II (nmol) that was generated per 1 g of heart (wet weight) in 1 minute.

[Results]

Right ventricular wall thickness increased by time-dependent. Right ventricular (RV) ACE activity increased in the 15-day and 180-day groups compared with Sham and 60-day groups ($P < 0.05$). In addition, chymase activity was observed significant increase in the 180-day group compared with another 3 groups ($P < 0.05$).

[Conclusion]

An increase in ACE activity in right ventricular myocardium was observed 15 days after operation, but no change was observed in regard to chymase activity up to 60 days. This suggests that ANG II formation by ACE contributes to early right ventricular hypertrophy. Significant increases in ACE and chymase activities were observed 180 days after operation. This suggests that both enzymes are involved in myocardial remodeling in the right heart under long-term pressure overload.

Experiment 2. The inhibitory effects of ACEI and ARB on the right ventricular myocardial remodeling

[Objectives]

In the first experiment, ACE and chymase activities are closely involved in myocardial remodeling. ACEIs can inhibit ANG II formation by ACE, and ARBs can prevent the physiological action of ANG II at the receptor level. In this experiment, the inhibitory effects of ACEI and ARB on the right ventricular myocardial remodeling were examined by administering these agents.

[Materials and methods]

The Sham group in the first experiments was used as the control group, and the 60-day group in the first experiments was used as the PS group. In addition, 12 new beagles were added to form a ACEI group and a ARB group. A RVH model was made in each of the new groups as described in the first experiment.

Enalapril maleate (0.5 mg/kg SID) and candesartan (1.0 mg/kg SID) were administered to the ACEI and ARB groups, respectively. Administration commenced on the day following preparation of the model and continued until the completion of the experiment (60 days).

Measurement of Right ventricular wall thickness and ANG II-forming enzyme activity in right ventricular myocardium were the same as those in the first experiment. Following the completion of the experiment, histological samples of the right heart were prepared to measure the cardiomyocyte diameter and the fibrous tissue area in cardiac muscle using computer image-data processing.

[Results]

Right ventricle wall thickness increased in PS and ACEI groups compared with ARB groups ($P < 0.05$). Moreover, Cardiomyocyte diameter and fibrous tissue area increased in PS and ACEI groups compared with ARB groups ($P < 0.05$).

[Conclusion]

An obvious right ventricular myocardial remodeling inhibitory effect was observed in the ARB group, compared to ACEI group, and increase in chymase activity due to administration of ACEI was observed. It was considered that a right ventricular myocardial remodeling inhibitory effect was not observed in the ACEI group due to the ANG II formation pathway involving chymase, in addition to the pathway involving ACE.

Experiment 3. The effect of different ARB dosages on right ventricular myocardial remodeling inhibition

[Objectives]

In the second experiment, a right ventricular myocardial remodeling inhibitory effect was observed in the ARB group. In this experiment, the difference in the right ventricular myocardial remodeling inhibitory effect due to different ARB dosages was examined.

[Materials and methods]

The ARB group in the second experiment was designated as the ARB-1 group (candesartan: 1mg/kg), and a new group of 6 beagles was prepared and designated as the ARB-10 group (candesartan: 10mg/kg). For the ARB-10 group, a cardiac hypertrophy model was prepared in the same method as in the first experiment. The parameters and their measuring methods were the same as those in the second experiment.

[Result]

Changes of Right ventricular wall thickness, cardiomyocyte diameter and fibrous tissue area did not differ in ARB-1 and ARB-10 groups.

[Conclusion]

Similar levels of the right ventricular myocardial remodeling inhibitory effect were observed in both the ARB-1 and ARB-10 groups. This suggests that the myocardial remodeling inhibitory effect of ARB is not dose-dependent when the dosage is 1 mg/kg or more.

[Discussion]

At the early stage of the right ventricular hypertrophy, ACE activity was activated mostly. Furthermore, at the late stage, both ACE and chymase activities were activated. It was suggested that both ACE and chymase are involved in right ventricular myocardial remodeling under long-term right ventricular pressure overload. However, it was not observed that ACEI has a right ventricular myocardial remodeling inhibitory effect, and Increase in chymase activity due to administration of ACEI was observed. It was considered that a right ventricular myocardial remodeling inhibitory effect was not observed in the ACEI group due to the ANG II formation pathway involving chymase.

In this study, it was proven that ARBs are effective for right ventricular myocardial remodeling because ARBs prevent the physiological action of ANG II at the receptor level, irrespective of the formation pathway.

[Conclusion]

In this study we examined the inhibitory effects of ACEI and ARB on myocardial remodeling in a canine model of cardiac hypertrophy, and changes in the activity of the ANG II-forming enzymes in cardiac muscle. The following findings were obtained.

1. ACE is involved in early stage of right ventricular hypertrophy, and ACE and chymase are involved in right ventricular hypertrophy of heart under long-term pressure overload.
2. Administration of ACEI increased chymase activity in right ventricular myocardium. This suggests that ANG II is produced by chymase if ACE-related ANG II formation is inhibited.
3. Administration of ARB inhibited right ventricular hypertrophy and cardiomyocyte hypertrophy. These effects were not observed in the ACEI group. In addition, the increase in fibrous tissue was inhibited by administering ARB. Thus, ARB's myocardial remodeling inhibitory effect was proven.
4. There was no difference in the right ventricular myocardial remodeling inhibitory effects of low-dose ARB (1 mg/kg) and high-dose ARB (10mg/kg). This proves that right ventricular myocardial remodeling inhibitory effect of ARB is not dose-dependent when administered at the rate of 1 mg/kg or more, and that 1 mg/kg of ARB is sufficient.