

京都大学	博士（医学）	氏 名	王 健
論文題目	Chronic partial unloading restores β -adrenergic responsiveness and reverses receptor downregulation in failing rat hearts. (ラット心不全モデルにおける慢性左心室部分減負荷は β -アドレナリン反応性と遺伝子のdownregulationを改善する)		

(論文内容の要旨)

近年、慢性心不全(heart failure, HF)は世界的に増加傾向にあり、なかでも虚血心筋症や拡張性心筋症に由来する心不全は予後不良とされる。これら心筋症による心不全、特に重症例に対する治療法として心臓移植が決定的治療とされている。近年、高性能な補助人工心臓(left ventricular assist device, LVAD)が開発され、このような重症心不全患者において、心移植までのbridgeとして数ヶ月から数年単位で一時的に使用されているが、一部のLVAD植込み患者においては、LVADによる心室の圧負荷、容量減負荷(unloading)効果により、心室機能の回復をみせ、心移植なしにLVADから離脱できる“Bridge to Recovery”的な効果があることがわかってきた。しかし、容量負荷軽減による心機能回復への機序は未だ不明であり、更なる検討が必要とされている。本論文で使用しているラット異所移植モデルは左心補助装置のシミュレーションとして数多くの論文に記載があり、十分に確立されたモデルであると考えられる。具体的にはラットの心臓を取り出し、その心臓を別のラットの腹部大動脈に移植することにより、心臓を減負荷させるモデルである。我々は異所移植モデルとして、①complete unloadingモデル：上行大動脈を別のラットの腹部大動脈に、主肺動脈を下大静脈に吻合することによって、心臓は拍動するが左室は容量負荷が全くかからず血液を拍出しない状態にできるモデル、②partial unloadingモデル：心臓と肺を一塊にして取り出し、上行大動脈を別のラットの腹部大動脈に吻合することにより、心臓は減負荷されるが、冠状動脈を通過する血液分だけ容量負荷を受けるモデル、の2つのモデルを用いることとし、これらを比較することにより、心臓の減負荷が心筋に与える影響について検討した。

体重 160~200g の Lewis ラットを全身麻酔下に左冠状動脈を結札し左室前壁に心筋梗塞を作成する。この 4 週間後に心臓超音波検査にて、心機能評価を行い、心不全モデルが出来ていることを確認する。これを以下の 3 群に分けた。HF・partial unloading (HF-PU)群：心不全モデルの心臓と肺をレシピエントとなる Lewis ラットの腹部に移植(n=8)；HF・complete unloading (HF-CU)群：心不全モデルの心臓をレシピエントとなる Lewis ラットの腹部に移植さ(n=7)；HF 群：移植せずにおいた心不全モデル(n=8)。後 2 週目、4 週目にラットを犠牲死せしめ、後乳頭筋を取り出してその収縮力を電気生理学的に計測し、また心筋の各種遺伝子発現量を RT-PCR により評価した。

2-week モデルには、HF-PU 群と HF-CU 群は HF 群に比べ乳頭筋収縮力(developed tension, DT)は有意に高くなった(0.15 ± 0.07 and 0.12 ± 0.05 vs. 0.85 ± 0.01 g/mm², P<0.05)。しかし、4-week モデルでは、両者とも減少した(0.11 ± 0.03 and 0.10 ± 0.03 g/mm²)。Isoproterenol (10^{-8} and 10^{-7} mol/l)に対する乳頭筋の β -アドレナリン反応性は、2-week モデルではHF-PU 群と HF-CU 群で有意

差はなく、4-week モデルは HF-PU 群が HF-CU 群と HF 群により有意に高くなった(P<0.05)。BNP、 β_1 アドレナリン受容体、 β_2 アドレナリン受容体遺伝子発現量について、HF-PU 群は HF-CU 群および HF 群に比べ有意に正常のレベルに保たれていた。

以上をまとめると、ラット心不全モデルにおいて、慢性期には左心室を完全減負荷するのではなく、部分減負荷することで β -アドレナリン受容体遺伝子発現が保たれ、 β -アドレナリン反応性が改善すると考えられた。

(論文審査の結果の要旨)

近年、重症心不全患者において、心移植までのbridgeとして補助人工心臓(LVAD)が使用されているが、LVAD補助中に心機能が回復し離脱可能となる症例が一部に認められる。このような回復の機序はいまだ不明である。

本論文ではラットの異所心臓移植モデルを用い、慢性不全心に対する心室補助において心室前負荷が心筋収縮力に与える影響について検討した。

Lewisラットに心筋梗塞作成後、4週間後に不全心となったものを対象とし、部分補助群(partial unloading, PU群)、完全補助群(complete unloading, CU)群、非補助群(HF群)の3群に分けた。PU群、CU群における移植心の乳頭筋張力は、2週間後にはHF群に比べ有意に改善したが、4週間後にはHF群と差がなかった。Isoproterenol (10^{-8} , 10^{-7} mol/l)に対する乳頭筋張力の増加は、PU群で移植後4週においてもCU群、HF群より有意に高く、 β_1 および β_2 アドレナリン受容体(AR)mRNA発現量の低下もPU群で他2群より少なかった。心室補助時に前負荷を部分的に残すことにより、 β -ARのdown regulationが抑制され、 β -アドレナリン反応性が改善することが示唆された。

以上の研究は心室補助時の心機能回復機序の解明に貢献し、将来的にLVADからの離脱率向上につながる可能性があり、その臨床的意義は大きい。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものとみとめる。

なお、本学位授与申請者は、平成20年11月25日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降