

京都大学	博士（医学）	氏名	中島博之
論文題目	<b>Delivery route in bone marrow cell transplantation should be optimized according to the etiology of heart disease</b> （不全心に対する骨髄細胞移植において至適投与法は病因により異なる）		
（論文内容の要旨） <b>【目的】</b> 重症心不全に対する細胞移植療法は、心臓移植に代わる新たな治療法と期待されている。特に骨髄細胞は血管新生を目的としてすでに虚血心に対して臨床応用が開始されている。しかし、細胞移植の至適な投与経路（心筋内局所注入vs経静脈投与）に関しては不明な点も多い。さらに骨髄細胞移植は梗塞心筋のみならず拡張型心筋症（DCM）に対しても有効であるとの報告もある。そこで不全心に対する細胞移植療法における骨髄細胞の至適投与経路について急性心筋梗塞(AMI)モデル、陳旧性心筋梗塞(OMI)モデル、DCMモデルそれぞれにおいて検討した。 <b>【方法】</b> C57BL/6雄マウスの左冠動脈前下行枝を結紮して心筋梗塞を作成し、同種同系のGFP骨髄単核球細胞（ $2 \times 10^7$ ）を直後に移植（AMIモデル、 $n=36$ ）あるいは4週後に移植した（OMIモデル、 $n=36$ ）。C57BL/6雄マウスにドキシソルビシンの腹腔内投与（ $2.75\text{mg/kg} \times 6 / 2$ 週間）を行い、4週後に骨髄細胞移植を行った（DCMモデル、 $n=36$ ）。各モデルのマウスを3群に分け、骨髄細胞を心筋内投与（IM群、 $n=12$ ）あるいは経静脈投与（IV群、 $n=12$ ）を行い、また対照群としてPBSを投与（C群、 $n=12$ ）して比較検討した。骨髄細胞移植4週後に心エコーにより左室径や心機能を評価した後、犠牲死させて組織学的検討を行った。 <b>【結果】</b> 心エコーによる左室径（LVDd/LVDs）はIM群、IV群、C群の順にAMIモデルでは $4.03 \pm 0.18 / 2.83 \pm 0.23$ , $4.23 \pm 0.16 / 2.92 \pm 0.17$ , $4.88 \pm 0.19 / 3.74 \pm 0.24\text{mm}$ でありIM群、IV群ともにC群に比べ左室リモデリングは抑制されていたが、OMIモデルでは $4.48 \pm 0.12 / 3.38 \pm 0.13$ , $5.08 \pm 0.36 / 4.19 \pm 0.43$ , $5.22 \pm 0.32 / 4.30 \pm 0.36\text{mm}$ でIM群のみ抑制を認めた。DCMモデルでは $3.46 \pm 0.09 / 2.15 \pm 0.11$ , $3.17 \pm 0.10 / 1.99 \pm 0.09$ , $3.70 \pm 0.07 / 2.50 \pm 0.06\text{mm}$ でありIV群の左室径が3群間で最小であった。組織学的検討ではAMIモデルではIM群、IV群ともにGFP陽性細胞を梗塞領域に認めたが、OMIモデルではIM群のみにGFP陽性細胞を注入部位に認めた。DCMモデルではGFP陽性細胞はIM群では分布が注入部位に局限していたのに対し、IV群では広範囲に左室壁全体に存在していた。 <b>【結論】</b> 不全心に対する骨髄細胞移植ではAMIモデルでは心筋内局所注入と経静脈投与に差を認めなかったが、OMIモデルでは心筋内注入の方が有効で、対してDCMモデルでは経静脈投与の方が有効であった。骨髄細胞移植の効果を至適にするためには不全心の病因に応じて投与経路を選択する必要がある。			

（論文審査の結果の要旨）

重症心不全に対する細胞移植療法は新たな治療法と期待され、特に骨髄細胞は血管新生を目的としてすでに虚血心に対して臨床応用が開始されている。さらに拡張型心筋症

（DCM）に対しても有効であるとの報告もある。しかし骨髄細胞の至適な移植法（心筋内注入 vs 静脈内注入）に関しては不明な点も多い。そこで急性心筋梗塞(AMI)、陳旧性心筋梗塞(OMI)、DCMの3病態において至適移植法につき検討した。

C57BL/6雄マウスの左冠動脈前下行枝を結紮して心筋梗塞を作成し、同種同系の骨髄単核球細胞を直後（AMIモデル）あるいは4週後（OMIモデル）に移植した。C57BL/6雄マウスにドキシソルビシンの腹腔内投与を行い、4週後に移植を行った（DCMモデル）。各モデルを移植経路により心筋内（IM）投与群、静脈内（IV）投与群、対照群に分け、心エコーにより移植4週後の心機能を比較検討した。

心エコーの結果、左室リモデリングはAMIモデルではIM群、IV群共に、OMIモデルではIM群のみで抑制された。DCMモデルではIV群が最も抑制された。

本研究で得られた知見は、不全心に対する骨髄細胞移植ではAMIモデルでは心筋内と静脈内の注入に差はないが、OMIモデルでは心筋内注入の方が有効で、DCMモデルでは静脈内注入の方が有効である、であり、効果を至適にするためには不全心の病因に応じて投与法を選択する必要がある。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値のあるものと認める。

なお、本学位授与申請者は平成23年2月15日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、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