

京都大学	博士（医学）	氏 名	長澤 淳
論文題目	Basic fibroblast growth factor attenuates left-ventricular remodeling following surgical ventricular restoration in a rat ischemic cardiomyopathy model (塩基性線維芽細胞増殖因子はラットの虚血性心筋症モデルにおいて左室形成術後の左室リモデリングを抑制する)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景および目的】 重度の虚血性心筋症に対する外科的な左室形成術（surgical ventricular restoration: SVR）は心臓移植の代替療法あるいは移植まで待機するための橋渡し治療として期待されているが、術後遠隔期において左室が再拡張し心不全を再発する症例の報告もあり、SVR 後の左室リモデリングをいかに抑制するかという点が重要な課題として残されている。</p> <p>塩基性線維芽細胞増殖因子（basic fibroblast growth factor: bFGF）は血管内皮細胞および血管平滑筋細胞の増殖を促し血管新生、動脈形成を誘導する作用を持つサイトカインの一つであり、ラットとイヌの慢性心筋梗塞モデルの梗塞巣にゼラチンハイドロゲルを用いて bFGF を局所的に徐放すると梗塞巣辺縁の境界部で血管新生が誘導されることにより左室機能が改善し左室リモデリングが抑制されることが報告されている。</p> <p>この研究では SVR の際に縫合線近傍の心筋に bFGF を徐放することで術後の左室リモデリングを抑制することができるかどうかをラットの虚血性心筋症モデルを用いて検証した。</p> <p>【方法】 冠動脈を結紮し心筋梗塞を生じさせて 4 週を経過したラットを 2 群に分け、1 群（SVR 群: n=21）では SVR のみを施行し、もう 1 群（SVR+bFGF 群: n=22）では SVR を施行すると同時に治療部位に bFGF を含浸させたゼラチンハイドロゲルシートを貼付、固定して局所的に徐放した。各個体の心機能を経胸壁心エコー検査と心臓カテーテル検査で評価し、心筋摘出標本において縫合線境界部と遠隔部の血管密度と線維化率を組織学的に評価した。</p> <p>【結果】 SVR 後 4 週目において SVR+bFGF 群では SVR 群に比べて有意に高い左室収縮末期エラストランス（Ees）と有意に低い左室拡張末期圧（LVEDP）が観察された（SVR vs SVR+bFGF; Ees: 0.22 ± 0.11 vs 0.33 ± 0.22 mmHg/μ L, p = 0.0328; LVEDP: 12.7 ± 7.0 vs 8.5 ± 4.3 mmHg, p = 0.0230）。左室拡張末期断面積（left ventricular end-diastolic area: LVEDA）は SVR+bFGF 群では SVR 群に比べてより小さい傾向が認められ（LVEDA: 0.66 ± 0.07 vs 0.62 ± 0.07 cm², p = 0.071）、左室の面積変化率（fractional area change: FAC）は SVR+bFGF 群では SVR 群に比べてより大きい傾向が認められた（FAC: 36.7 ± 4.6 vs 40.4 ± 5.8 %, p = 0.057）。組織標本における血管密度は境界部において SVR+bFGF 群が SVR 群に比べてより高い傾向が認められた（23.3 ± 8.1 vs 28.8 ± 9.5/mm², p = 0.0509）。一方、線維化率に関しては両群間に有意差は見られなかった。</p> <p>【考察】 心筋梗塞後の左室リモデリングの機序は①梗塞部の虚血に伴う膨張②梗塞巣辺縁の境界部における非虚血性の伸展③非梗塞部の肥大および拡張という 3 要素で構成されるが、SVR 後の左室リモデリングも同様の機序と考えられ、縫合</p>			

線近傍の境界部の心筋は縫合により固定された部分と対側の収縮する心筋との間に挟まれて折れ曲りや引き伸ばしの負荷がかかることで伸展すると考えられる。今回の結果からは bFGF の局所徐放は縫合線近傍の線維化は抑制しなかったものの、境界部の血管新生を誘導することによりいわゆる「冬眠心筋」の状態にあった心筋に対する血液供給を増加させることで左室リモデリングを抑制し機能回復を促したものと考えられる。
【結語】bFGF はラットの虚血性心筋症モデルにおいて SVR 後の境界部の心筋内で血管新生を誘導して左室リモデリングを抑制し、SVR の治療効果を安定化させる効果を持つことが示唆された。
（論文審査の結果の要旨）
虚血性心筋症に対する左室形成術(SVR)の問題点の一つは、術後に左室の再拡大を来して心不全が再発する可能性である。塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)は強力な血管新生作用を有する増殖因子であり、ゼラチンハイドロゲル(GHG)を用いることで徐放投与が可能である。これまでに、イヌの慢性心筋梗塞モデルに対する bFGF の局所徐放投与により心機能が改善することが報告されている。本研究では、SVR の際に bFGF を左室縫合線近傍の境界領域に徐放投与することによる SVR 術後再拡大の抑制効果や心機能改善効果につき検討した。
ラットの左前下行枝を結紮し4週間経過させることで慢性心筋梗塞モデルを作成し、このモデルに対して SVR を行い、左室縫合線近傍に bFGF 徐放化 GHG シートを貼付した。4週後の心臓超音波検査では、対照群と比較して左室拡張末期径が小さく左室面積変化率が高い傾向を認め、心臓カテーテル検査では有意に高い左室拡張末期エラストランスと小さい左室弛緩時定数、低い左室拡張末期圧が得られ、また組織学的評価では境界領域の血管密度が高い傾向を認めた。これらの結果からは、縫合線近傍の境界領域で血管新生が誘導され、冬眠心筋への血液供給が増加することで心機能が維持された可能性が考えられた。以上の研究は左室形成術に対する補助療法の開発に寄与するところが多い。
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認める。
なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 10 月 15 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