

氏 名	かね みつ なお き 金 光 尚 樹
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3077 号
学位授与の日付	平 成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Insulin-like growth factor-1 enhances the efficacy of myoblast transplantation with its multiple functions in the chronic myocardial infarction rat model. (ラット慢性心筋梗塞モデルにおける骨格筋芽細胞移植の心機能改善効果をインスリン様成長因子-1が増強する)
論 文 調 査 委 員	(主 査) 教 授 中 尾 一 和 教 授 野 間 昭 典 教 授 開 祐 司

論 文 内 容 の 要 旨

先進国において虚血性心疾患による死亡率は、疾患別死亡率の高位を占める。内科的・外科的治療の進歩によっても、虚血壊死した心筋を再生する方法は確立しておらず、壊死心筋量があるレベルを超えると心機能の不可逆的低下をもたらす予後不良な虚血性心筋症に至る。虚血性心筋症に至る病態の進行には、梗塞境界領域の虚血、アポトーシスの進行が関与している。近年の再生医学研究の成果として、虚血境界領域に対する血管新生因子の投与、梗塞領域に対する細胞移植治療による心機能改善効果、心リモデリング予防効果が挙げられる。私たちは、生体内半減期の短い細胞増殖因子である塩基性線維芽細胞成長因子や肝細胞成長因子の徐放システムを開発し、ラット慢性心筋梗塞モデルにおいて虚血改善、心リモデリング抑制効果を示した。一方で骨格筋芽細胞移植が同様のモデルで心機能改善、心リモデリング抑制効果を有することを示し、かつ移植したグラフト容量が大きいほどその効果も大きいことを示した。

今回は骨格筋芽細胞に対する増殖・肥大促進作用、血管新生作用、抗アポトーシス作用、心不全に対する保護作用を有するインスリン様成長因子-1 (IGF-1) に注目し、この徐放システムを作成して、骨格筋芽細胞移植との併用効果を検討した。IGF-1 徐放システムはゼラチンハイドロゲルを使用し、シート状に成形したゲルに IGF-1 を含浸させ、心外膜上に投与することにより約2週間にわたり IGF-1 を心室壁に徐放するものである。ルイスラットの冠動脈結紮後4週の慢性心筋梗塞モデルを使用し、新生児骨格筋芽細胞移植+IGF-1 投与併用群、細胞移植単独群、IGF-1 投与単独群、対照群の4群間で治療4週後の心機能(心エコー、心カテーテル検査)、組織所見(生着移植片の大きさ、境界領域における血管密度、移植片の骨格筋細胞と宿主心筋細胞の大きさ)の比較を行った。併用群で対照群より有意に左室拡大の抑制、良好な心収縮・拡張能を認めた。生着移植片の大きさは IGF-1 併用群で細胞移植単独群の約3倍であり、境界領域における血管密度は IGF-1 投与群で非投与群より有意に大きかった。移植片の骨格筋細胞径は IGF-1 併用群で細胞移植単独群より有意に大きく、心筋細胞径も大きい傾向にあった。別に治療24時間後に組織採取し、移植細胞中のアポトーシスに陥った細胞の割合を Tunel 染色を用いて比較すると、IGF-1 併用群で細胞移植単独群より有意に陽性率が小さかった。この24時間後の細胞移植部位の組織を用いて、Bcl-2, Bax, Akt のリン酸化を Western blot を用いて検討したところ、IGF-1 併用群で Bax が有意に少なく、Akt のリン酸化が有意に多く認められた。IGF-1 投与により、PI3K 経路の活性化を通して Akt のリン酸化が促進したこと、Bax の低下が抗アポトーシス効果に寄与したことが示唆された。

これらの結果、IGF-1 の心外膜上投与は骨格筋芽細胞移植による心機能改善、心リモデリング抑制効果を増強すること、その機序として細胞増殖促進、肥大促進、抗アポトーシス効果による移植片サイズの増大と、血管新生効果による境界領域の虚血改善が考えられた。

論文審査の結果の要旨

本論文は慢性期心筋梗塞に対し骨格筋芽細胞移植とインスリン様細胞成長因子-1 (IGF-1) のゼラチンハイドロゲルを用いた局所徐放投与の併用治療の有効性を検討したもので、ラット慢性心筋梗塞モデルを用い、骨格筋芽細胞移植+IGF-1 局所徐放投与群、骨格筋芽細胞移植単独群、IGF-1 局所徐放投与単独群、対照群の4群間で、治療前後の心機能の比較、組織化学的検討を行っている。

各群に左冠動脈結紮を行い心筋梗塞を作成し、4週後に梗塞部へ新生児由来骨格筋芽細胞移植と IGF-1 を含浸させたゼラチンハイドロゲルシート投与の組み合わせ治療を行った。治療4週後に心エコー、心カテーテル検査による心機能検査と組織採取を行い、免疫組織学的検査により生着移植片のサイズ、血管密度などを比較検討した。細胞移植を行った2群で治療24時間後に組織採取し、移植片中のアポトーシスを Tunel 染色で比較検討した。

併用治療において最も左室拡大が抑制され、良好な収縮能、拡張能が示した。IGF-1 併用により移植細胞のアポトーシスが抑制され、血管密度上昇が得られたことから、移植片の生着が改善し、心機能の改善が得られたことが示唆された。

本論文は骨格筋芽細胞移植と IGF-1 の併用治療について報告したもので、単独では十分な効果を上げると言い難い骨格筋芽細胞移植の有効利用の一つの方向性を示唆している。

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19年2月9日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。