

京都大学	博士（医学）	氏 名	村 中 弘 之
論文題目	Prolonged mechanical unloading preserves myocardial contractility but impairs relaxation in rat heart of dilated cardiomyopathy accompanied by myocardial stiffness and apoptosis （ラット拡張型心筋症モデルに対する長期機械的減負荷は心筋収縮性の維持に寄与するが、心筋スティフネスとアポトーシスの進行と共に心筋弛緩障害を誘発する）		
（論文内容の要旨）			
（目 的）			
左室補助人工心臓は左室への容量及び圧の減負荷効果をもたらすことにより末期心不全に対する移植へのブリッジとして用いられているが、移植例の少ない本邦では補助循環からの離脱が重症心不全治療において重要な意味をもつ。			
本研究では拡張型心筋症病態モデルを用いて異所性心移植により減負荷モデルを作製し心筋の収縮・弛緩能への作用及び組織学的影響を明らかにし、補助人工心臓を用いた末期心不全に対する新たな治療法の可能性を検討した。			
（方 法）			
5週齢雄性Lewis ラットにブタ心筋由来ミオシンを皮下注射し6週後に自己免疫性心筋炎後の拡張型心筋症ラットを得た。作製したドナーラットより心・肺を一塊として摘出し健常なレシピエントLewis ラットの腹部に移植した移植群(DCM-UL)と非移植群(DCM)に分けた。2週及び4週間後に DCM-UL 群の移植心と DCM 群の非移植不全心を摘出し形態学的、生理学的小および組織学的に比較検討した。			
（結 果）			
1. 心筋細胞径及び左室重量は DCM-UL 群では DCM 群と比較し2週、4週とも縮小した(19.9 ± 1.0 vs 30.0 ± 1.3 um, 16.6 ± 0.5 vs 32.0 ± 0.6 um, 各々 $P < 0.05$; 0.57 ± 0.01 vs 0.96 ± 0.05 g, 0.47 ± 0.04 vs 0.96 ± 0.03 g, 各々 $P < 0.05$)。			
2. 乳頭筋の developed tension は DCM-UL 群では DCM 群と比較し2週、4週とも増加し(0.19 ± 0.02 vs 0.08 ± 0.02 g/mm ² , 0.17 ± 0.03 vs 0.05 ± 0.01 g/mm ² , 各々 $P=0.0016$, $P=0.0025$)、Half relaxation time は2週、4週とも延長した(81.3 ± 2.4 vs 65.1 ± 5.1 ms, 80.0 ± 1.8 vs 59.6 ± 2.6 ms, 各々 $P=0.0171$, $P<0.0001$)。			
3. 線維化面積の割合は DCM-UL 群では DCM 群と比較し2週で増加傾向を示し ($P=0.49$)、4週で増加した(22.3 ± 2.4 vs 12.0 ± 1.9%, $P=0.0072$)。また、TUNEL 陽性細胞の割合は、2週で増加傾向を示し($P=0.099$)、4週で増加した(3.4 ± 0.2 vs 2.1 ± 0.3 個/10 ⁴ , $P=0.0039$)。			
4. β_1 , β_2 -adrenergic receptor 及び Collagen-Ia mRNA の発現は DCM-UL 群では DCM 群と比較して有意に亢進し、Caspase-3 mRNA の発現は高い傾向にあった($P=0.099$)。			
（総 括）			
ラット拡張型心筋症モデルにおいて左室減負荷により、心筋の収縮力は増加したが、弛緩能は低下しさらに心筋線維化及びアポトーシスが増加した。これらの誘発を抑制することは補助人工心臓からの離脱を推進するための手がかりとなることが示唆された。			

(論文審査の結果の要旨)
左心室補助人工心臓は重症左心不全に対する機械的減負荷療法として期待されているが、その離脱率は低い。本研究では拡張型心筋症(DCM)に対する長期減負荷療法の成績向上を目指して、ラット DCM モデルによる異所性心移植を行い、長期減負荷が DCM 心にどのような生理学的及び組織学的影響をもたらすかを検討した。
雄性 Lewis ラットにブタ由来ミオシンを用いて DCM を誘発し、健常レシピエント Lewis ラットの腹部大動脈へドナーの DCM 心を移植して減負荷したものの(DCM-UL 群)と非移植 DCM 心 (DCM 群) に分け、2 週及び4 週間後に両群の DCM 心を摘出し比較検討した。
DCM-UL 群は DCM 群と比較し2 週、4 週ともに心筋の委縮が進行し、乳頭筋の developed tension は増加したが、Half relaxation time は延長した。また線維化面積、TUNEL 陽性細胞数は2 週で増加傾向を示し4 週で増加した。 β_1 , β_2 -アドレナリン受容体及び Collagen-I mRNA の発現は亢進し Caspase-3 mRNA の発現は高い傾向を示した。
本研究で得られた知見は1) DCM 心では左心長期減負荷により心筋収縮性は維持される、2) しかし心筋スティフネスとアポトーシスは進行し、弛緩性は低下する、であり、これらを効果的に制御することが補助人工心臓の治療成績向上の一つの要因となる可能性がある。
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みとめる。 なお、本学位授与申請者は平成 22 年 3 月 8 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