



Title	Synthetic prostacyclin agonist, ON01301, enhances endogenous myocardial repair in a hamster model of dilated cardiomyopathy : A promising regenerative therapy for the failing heart
Author(s)	Ishimaru, Kazuhiko
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/26302
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"＞ 大阪大学の博士論文について ＜/a＞ をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨 Synopsis of Thesis

[論文題名 : Thesis Title] Synthetic prostacyclin agonist, ONO1301, enhances endogenous myocardial repair in a hamster model of dilated cardiomyopathy: A promising regenerative therapy for the failing heart.

(プロスタサイクリンアゴニスト(ONO1301)の心筋リモデリング抑制効果
- DCMハムスターを用いた検討 -)

専攻名 : 外科系臨床医学専攻
Division 心臓血管外科学

学位申請者 : 石丸 和彦
Name

[目的(Purpose)]

拡張型心筋症(DCM)は難治性であり、予後不良の慢性進行性心疾患である。近年、内科的治療あるいは補助人工心臓、臓器移植、再生医療が進歩し、DCMに対する治療成績は向上しつつあるものの治療効果、汎用性、耐用性などそれぞれが抱える課題も残っている。一方、内因性の修復機構を応用した治療法の開発が進みつつある。中でも、HGF (hepatocyte growth factor) や VEGF (vascular endothelial growth factor) は、心筋リモデリング抑制効果を有すると報告されているが、これら心保護因子の臨床での投与方法は確立されていない。

合成プロスタサイクリンアゴニストであるONO1301は、種々の細胞に作用し、内因性HGFならびにVEGFを発現することが知られており、他のプロスタサイクリンアゴニストとは異なり、構造上安定で、3-4週間のslow releaseが可能となる低分子化合物である。そこで本研究では、臨床応用が期待されるONO1301投与により発現する内因性の心保護因子の同定し、 δ -sarcoglycan(SG)欠損DCMハムスター(J2N-k)に対する心筋リモデリング抑制効果を検討した。

[方法ならびに成績(Methods/Results)]

ヒト皮膚線維芽細胞(NHDF)ならびに冠動脈平滑筋細胞(HCoASMC)にONO1301を添加し、HGF、VEGF、stromal cell-derived factor-1 (SDF-1)、granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)の発現をreal-time PCR法ならびにELISA法にて測定したところ、ONO1301添加後、濃度依存性にNHDFからHGF、VEGF、SDF-1が、HCoASMCよりHGF、VEGF、G-CSFがそれぞれ高発現した。この結果から、ONO1301の投与方法として現行の経静脈投与、皮下投与では高容量のONO1301投与後血圧低下、下痢などの副作用が懸念され、また心筋直接投与では、心筋障害ならびに投与範囲が限局されることが示唆されたため、広範囲の心筋局所高濃度を維持できる新しい投与方法の開発が必要と考えられた。

そのため、全身麻酔下で20週齢のJ2N-kハムスターを左開胸し、ONO1301をすでに止血剤ならびに人工真皮として臨床応用されているアテロコラーゲンシートに含浸し作成したシートを心筋に直接被覆させ、広範囲直接投与を実現した0群(n=22)、アテロコラーゲンシートのみを被覆したN群(n=21)ならびに開胸のみのS群を作成した(n=23)。はじめに、ONO1301投与後1日、1週、2週、4週、および8週目でそれぞれ犠牲死させ(n=3)、心筋内ならびに血液中のONO1301濃度を測定した。続いてこの3群間で心臓超音波検査での左室拡張/収縮末期径(LVdD/Ds)ならびに心収縮率(LVEF)を測定し、次に心筋組織内HGF、VEGFの発現量の測定ならびに微小血管数、線維化率、構造蛋白の発現を組織学的に検討し、最後に累積生存率を比較した。

アテロコラーゲンシート被覆による心筋広範囲局所投与後のONO1301心筋組織内濃度を調べると、血中濃度より有意に高値であった。3群間で比較すると、0群において心筋内HGF、VEGFの発現を認め、LVdD/Dsの増大ならびにLVEFの減少が他群に比し抑制され、組織学的検討では、心筋内微小血管数の増加、線維化の抑制ならびに心筋構造蛋白の一つである α -サルコグリカンの再発現を認め、最後に、0群の累積生存率は他の2群に比し有意に高かった(P<0.05)。

[総括(Conclusion)]

atelocollagen sheetに含有したONO1301投与により、内因性の心保護因子が心筋より発現し、進行するDCMの心筋リモデリングを抑制した。合成低分子化合物による心臓再生医療への発展が期待される。

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 石丸 和彦	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 澤 哲樹
	副 査 大阪大学教授 松 村 泰 志
	副 査 大阪大学教授 奥 本 宏 実
論文審査の結果の要旨	
<p>重症拡張型心筋症は極めて予後不良な難治性疾患である。現行治療として、補助人工心臓、脳死心移植、細胞治療の有効性が報告されているものの、汎用性の高い一般的な治療とは言い難い。本論文は、内因性のサイトカインである肝細胞増殖因子ならびに血管内皮増殖因子の発現を促進させる作用を持つ新規化合物であるプロスタサイクリンアゴニストであるON01301を用いた拡張型心筋症に対する新規治療の効果を動物モデルを用いて検証したものである。</p> <p>筆者らは、Ono1301の効果は心臓への直接作用が最も効果的であると考え、ON01301の徐放製剤をアテロコラーゲンシートに浸透させ、これを心臓表面に貼付するというユニークな薬剤投与方法を開発した。そして、拡張型心筋症ハムスターモデルを用いて、この新規薬剤投与方法の治療効果を検討した。結果、免疫組織学的手法、分子生物学的手法、心臓超音波検査により、心筋内微小血管数の増加、心筋線維化の抑制、心筋構造蛋白の再発現が示され、心機能低下の抑制ならびに生存期間の延長を認めたことから、本治療法が拡張型心筋症に対して治療効果があると結論づけた。本論文は、合成低分子化合物による心臓再生医療の発展への足掛かりになると考え、学位授与に値すると考える。</p>	