

Title	Establishment of a Novel Murine Model of Ischemic Cardiomyopathy with Multiple Diffuse Coronary Lesions
Author(s)	中岡, 創
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34278
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

〔論文題名：Thesis Title〕

Establishment of a Novel Murine Model of Ischemic Cardiomyopathy with Multiple Diffuse Coronary Lesions

(びまん性多枝病変を伴った新たな虚血性心筋症モデルマウスの開発)

専攻名 : 内科系臨床医学専攻
Division

学位申請者 : 中岡 創
Name

〔目的(Purpose)〕

心不全は主要な死因の一つであり、その原因は虚血性と非虚血性に大別される。近年カテーテル治療等の発達により心筋梗塞発症直後の死亡率は減少している反面、重症例は依然高率に虚血性心筋症へと移行する。虚血性心疾患による心不全の治療には β 遮断剤等の一般的心不全治療薬が用いられ、虚血性心筋症特異的な薬物療法はない。虚血性の重症心不全患者が増加している現在、治療法確立のため疾患モデルマウスの開発は急務である。

現在マウスの心筋梗塞の研究には、冠動脈結紮モデルが主に用いられ、心筋梗塞後の心筋リモデリングと関連し心不全が進行する虚血性心筋症のモデルにもなり得る。しかし、冠動脈結紮は高度な手技と麻酔を要し、多数例での研究は困難である。さらに、冠動脈結紮モデルは我々が臨床で標的とする冠動脈の動脈硬化病変そのものを有さない。Zhangらはマウス肝臓のHDL受容体であるSR-BI欠損とアポE低発現を示すHypoEマウスを開発し、高脂肪食負荷による心筋梗塞の発症を報告した。しかしこのマウスは食餌負荷後早期に全例が死亡する。

そこで私は本研究においてHypoEマウスへの食餌投与方法の変更により、心筋梗塞を発症しながら生存しうるモデルマウスを開発し、虚血性心筋症モデルとして妥当であるか検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

オスHypoEマウスを8週齢まで通常食で飼育し、8週齢より7日間もしくは10日間、Paigen diet (高コレステロール、高脂肪、コール酸含有)を投与し通常食に戻した。通常食の飼育ではマウスはほとんど死亡せず、Zhangらの原法のようにPaigen dietを投与し続けると開始より28日で全例が死亡した。10日間のPaigen diet投与後は、通常食に戻してもPaigen diet持続投与群との生存曲線に差はなかった。一方、7日間のPaigen diet後の場合、通常食に戻して2週間後の生存率が約61.5%となった。次に7日間負荷のプロトコールで、虚血性心筋症モデルとしての妥当性を検討した。

Paigen diet投与により総コレステロール値はベースラインの $314 \pm 89 \text{ mg/dl}$ より急激に上昇し $873 \pm 90 \text{ mg/dl}$ となったが、中断により速やかにベースラインに復した。一方、血糖値やクレアチニン値、血圧には変動は認めなかった。大動脈起始部でのOil Red O染色による動脈硬化病変の定量評価では、Paigen diet中止1週後よりプラーク面積は有意に増加していた。またPaigen diet中止2週後において、バリウムを用いた冠動脈造影検査では、多枝びまん性病変が確認された。心不全の評価として、心重量・肺重量は有意に増加し、心エコーでは左室拡張末期径の有意な拡大と左室短絡率の有意な低下が確認された(FS $53.6 \pm 2.6\%$ vs $32.2 \pm 11.4\%$, $p < 0.001$)。Masson's Trichrome染色では心筋線維化の有意な増加が確認され、繊維化部位は全冠動脈領域に有意な偏りなく分布していた。全心室の経時的遺伝子発現レベルは心不全マーカーであるANP・BNPの上昇、線維化関連遺伝子であるCollagen-1やMMPの上昇、さらに虚血を反映したHIF-1 α の上昇が確認され、心室のリモデリングに相応する経時的変化を認めた。

〔総括(Conclusion)〕

HypoEマウスにPaigen高脂肪食を7日間与えたプロトコールで、高脂肪食負荷後平均36日生存するモデルマウスを開発した。このモデルマウスは冠動脈にびまん性多枝病変伴い心不全を呈しながら生存する虚血性心筋症モデルマウスとして妥当であり、虚血性心疾患の一次予防、二次予防に対する新薬の開発・評価に今後有用になると考える。

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 中岡 創	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 小室 一成
	副 査 大阪大学教授 金倉 讓
	副 査 大阪大学教授 桑本 宏実
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>近年急性期治療の発達により心筋梗塞の死亡率は減少している反面、重症例は依然高率に虚血性心筋症へと移行する。虚血性心筋症の心不全治療にはβ遮断剤等の一般的心不全治療薬が用いられ、虚血性心筋症特異的な薬物療法はない。虚血性の重症心不全患者が増加している現在、疾患モデルマウスの開発は重要な課題である。</p> <p>本論文は肝臓等のHDL受容体であるSR-BIの欠損マウスとLDL受容体等のリガンドであるアポEの低発現マウスを交配させたHypoEマウスに対し、7日間の動脈硬化惹起食を与え、虚血性心筋症モデルマウスを開発したものである。本モデルは動脈硬化の評価・心不全の評価を、心肺重量・心エコー・組織染色・遺伝子発現レベルで行い、虚血性心筋症モデルとして適切であることを示した。</p> <p>本論文は、手術や麻酔を用いず、食餌負荷で心筋梗塞を誘発し虚血性心筋症の病態を呈するマウスモデルを世界ではじめて示した。本モデルは、虚血性心疾患に対する一次予防・二次予防の新薬の評価・開発に今後有用になると考えられ、学位論文に値する。</p>	