



Title	Gene transfection with human Hepatocyte Growth Factor cDNA plasmid attenuates cardiac remodeling following acute myocardial infarction in goat hearts implanted with ventricular assist devices.
Author(s)	白川, 幸俊
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45240
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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

氏名	白川幸俊
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第18522号
学位授与年月日	平成16年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学位論文名	Gene transfection with human Hepatocyte Growth Factor cDNA plasmid attenuates cardiac remodeling following acute myocardial infarction in goat hearts implanted with ventricular assist devices. (補助人工心臓による機械的循環補助下の心筋梗塞後リモデリングに対する HGF 遺伝子導入による心機能の改善に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 松田 暉 (副査) 教授 堀 正二 教授 金田 安史

論文内容の要旨

[目的] 重症心不全に対する治療のなかで、補助人工心臓 (Ventricular Assist Device、VAD) は、循環維持、移植へのブリッジとして重要な役割を果たしているが、深刻なドナー不足により、長期補助を余儀なくされることも多く、合併症や QOL の低下が問題である。近年、VAD を要する重症心不全患者のなかで、自己心機能の改善を認め、VAD からの離脱が可能な症例が認められているが、そういった症例は、少数であることから、VAD は良好な循環状態を保ち、左室の減負荷に効果があるが、自己心機能の回復には十分ではないと考えられる。一方で、遺伝子治療、細胞移植といった自己心の再生を目指した再生型治療の効果が数多く報告されている。なかでも、肝細胞増殖因子 (Hepatocyte Growth Factor、HGF) は、血管新生作用、抗線維化作用、抗アポトーシス作用といった生理活性を持ち、心筋保護因子としても、その効果が確認されている。しかし、再生型治療は効果が得られるまである程度の時間を要し、心不全状態をコントロールすることは困難である。本研究では、補助循環下の不全心に HGF 遺伝子治療を行うことで、VAD による循環補助から得られる時間的余裕、左心室減負荷による心筋保護作用、さらに HGF 遺伝子治療による自己心機能の回復の促進を組み合わせ、VAD 離脱率向上についての効果を検討し、重症心不全に対する新しい治療法としての有用性について検討を行う。

[方法] 成山羊 6 頭を用いて、冠動脈左前下行枝を結紮し、心筋梗塞を作成した後、循環動態維持、及び心臓への減負荷目的に両心室補助人工心臓を装着した。これら 6 頭を 2 群に分け、HGF group として、プラスミドを用いて HGF-cDNA を 2.0 mg、肉眼的虚血領域に 10 箇所にかけて、直接心筋に注射投与した。対照として、同様の手段で β galactosidase を投与した群を作成し、Control group とした。プラスミド投与後、4 週間、VAD 補助下に維持し、心拍出量、percent fractional shortening (%FS)、血行動態を経時的に測定した。さらに 4 週間目には、両群ともに 30 分間の VAD 離脱テストを行い、その後犠牲死させ、組織学的検討を行った。

[成績] %FS は、HGF group において Control group と比較して有意に改善した (HGF vs. Control、%FS ; 38 ± 2 vs. $26 \pm 1\%$ 、 $P < 0.05$)。VAD 離脱テストでは、Control group は VAD 離脱後、時間経過とともに血行動態の悪化を認めたが、HGF group では良好に維持されていた。心拍出量も HGF group では良好に維持されていたが、Control

group では低下を認めた。また、Control group では、VAD 離脱後、左心室内腔の著明な増大を認めたが、HGF group では認めなかった (HGF vs. control、LVDD ; 34 ± 2 vs. 46 ± 2 mm、 $P < 0.05$)。組織学的には、Control group では線維性変化の拡大を認めたが、HGF group ではその変化は抑制されていた。また、Control group では心筋細胞の肥大性変化を認めるのに対して HGF Group ではほぼ正常な状態に保たれていた。Von Willebrand Factor を用いた免疫染色にて血管新生について比較したところ、HGF group で Control group に比較して、有意な新生血管の増生を認めた (HGF vs. Control、Vascular Density ; 35.2 ± 2.1 vs. 24.5 ± 2.7 vessels/fields、 $P < 0.05$)。

[総括] 虚血などによる心筋障害後には、心臓への wall stress や虚血領域周辺から広がる線維性変化の進行、アポトーシスがさらに、心筋の障害部位を拡大し、左室リモデリングを引き起こし、心不全増悪の原因となることはよく知られている。VAD による左室減負荷は心筋保護に有用であると考えられているが、それだけでは十分に左室リモデリングは抑制できない。今回は、それに加えて、心筋保護作用を持つ HGF 遺伝子を導入することにより、虚血領域での血管新生、抗線維化作用、抗アポトーシス作用などの効果により、心筋が減負荷されて、良好な血行動態が維持されている間に、心筋への障害が最小限にとどまり、左室リモデリングが抑制され、心機能の回復も良好であったと考えられる。これらの結果により、補助人工心臓を要する重症心不全において、HGF 遺伝子治療を併用することは、補助循環からの離脱率を向上させる新しい治療法のひとつとして有用である可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

重症心不全における補助人工心臓 (Ventricular Assist Device、VAD) を用いた機械的循環補助は、患者の生命維持において、有用な治療手段であるが、補助循環下の障害心の機能を積極的に改善させることが、最終的な救命に繋がる。このことは、重症心筋梗塞において、特に重要である。本研究では、心筋保護因子として注目される HGF 遺伝子を VAD 補助下の虚血性障害心に導入することにより、自己心機能の回復を促進させ、VAD からの離脱率を向上させる治療法を確立することを目的とした。成山羊を用いて、VAD 補助下の冠動脈左前下行枝閉塞による心筋梗塞後障害心に、HGF 遺伝子プラスミドを直接心筋に導入し、心機能の回復について検討した。その結果、HGF 遺伝子導入により、有意な心機能の改善を認め、遺伝子導入後 4 週目の VAD 離脱テストでも良好な結果を得た。組織学的にも左室リモデリングが抑制されており、新生血管の有意な増加を認めた。

虚血性障害心に対する補助循環下の HGF 遺伝子導入が、心機能の改善、左室リモデリング抑制を示す本研究の結果は、重症心不全に対する新しい治療法として有用である可能性を示したという点で、意義深く、学位に値するものとする。