

Title	Erythropoietin Enhances Neovascularization of Ischemic Myocardium and Improves Left Ventricular Dysfunction After Myocardial Infarction in Dogs
Author(s)	平田, 明生
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46244
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、 〈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

氏名	平田明生
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第20062号
学位授与年月日	平成18年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科情報伝達医学専攻
学位論文名	Erythropoietin Enhances Neovascularization of Ischemic Myocardium and Improves Left Ventricular Dysfunction After Myocardial Infarction in Dogs (エリスロポイエチンは血管新生を促進し、梗塞後心機能不全を改善する)
論文審査委員	(主査) 教授 堀 正二 (副査) 教授 金倉 譲 教授 荻原 俊男

論文内容の要旨

〔目的〕

エリスロポエチン (EPO) は赤血球系幹細胞における増殖・分化を促進するサイトカインであり、臨床的にも腎性貧血の治療薬として汎用されている。近年、EPO は、その赤血球増加作用のみならずアポトーシス抑制作用を有し、虚血・再灌流動物モデルにおいて、脳や心筋を保護することが報告された。さらに、EPO は骨髄から血管内皮前駆細胞を動員し、下肢虚血領域における血管新生を促進することが報告されている。そこで、本研究では、イヌ心筋梗塞モデルを用いて、EPO が血管内皮前駆細胞の動員および血管新生を促進させ、虚血領域への心筋血流量を増加し梗塞後心機能不全を改善するか否かを検討した。

〔方法ならびに成績〕

プロトコール(1) ; EPO の梗塞サイズに対する急性効果の検討。

冠動脈左前下行枝結紮による心筋梗塞を作成し、結紮直後に EPO (1,000 IU/kg) または生理食塩水を静脈内単回投与し、6時間後の心筋梗塞サイズについて検討した。梗塞直後の EPO 投与により、6時間後の梗塞サイズは生理食塩水投与群に比し、有意に低下していた ($22.9 \pm 2.2\%$ vs. $61.5 \pm 6.0\%$)。

プロトコール(2) ; EPO の梗塞後慢性期における血管新生ならびに心機能に対する効果の検討。

冠動脈左前下行枝結紮による心筋梗塞を作成し、EPO (1,000 IU/kg) を、結紮直後 (EPO(0)群)、6時間後 (EPO(6hr)群)、または1週間後 (EPO(1w)群) に静脈内単回投与した。梗塞作成直後に生理食塩水を投与したものを対照群とした。EPO(0) 群ならびに EPO(6hr) 群では、梗塞後1週における末梢血中 CD34 陽性単核球細胞数 (4.2 ± 0.5 , 4.3 ± 0.6 vs. $1.7 \pm 0.3/\mu\text{L}$)、梗塞後4週における心筋虚血領域の毛細血管密度 (1864 ± 100 , 1919 ± 59 vs. $1436 \pm 79/\text{mm}^2$) および心筋血流量 (17.4 ± 1.2 , 15.8 ± 1.4 vs. $10.6 \pm 0.7 \text{ mL}/100 \text{ g}/\text{min}$) が対照群に比し有意に増加していた。一方、EPO(1w)群ではこれらの効果は認められなかった。対照群では、梗塞後1週から4週にかけて心機能の低下 (左室拡張末期径 (LVDd) ; $34.3 \pm 0.3 \text{ mm} \rightarrow 35.7 \pm 0.6 \text{ mm}$ 、左室駆出率 (EF) ; $45.9 \pm 1.4\% \rightarrow 41.9 \pm 0.9\%$) が

認められたが、EPO(0)群では梗塞後1週におけるLVDDの有意な縮小 (31.4 ± 0.7 vs. 34.3 ± 0.3 mm) およびEFの有意な増加 ($57.5 \pm 2.5\%$ vs. $45.9 \pm 1.4\%$) を認め、梗塞後4週までその心機能は維持された。また、EPO(6hr)群では、梗塞後1週においては対照群と同様の心機能の低下 (LVDD; 33.1 ± 0.3 mm、EF; $47.6 \pm 1.4\%$) を認めたが、梗塞後4週においては対照群に比し、LVDDの有意な縮小 (33.7 ± 0.5 vs. 35.7 ± 0.6 mm) およびEFの有意な増加 ($54.1 \pm 1.9\%$ vs. $47.3 \pm 0.7\%$) を認めた。梗塞後4週における梗塞サイズは、EPO(0)群では対照群に比し有意に縮小 ($10.3 \pm 3.4\%$ vs. $18.2 \pm 1.2\%$) していたが、EPO(6hr)群の梗塞サイズ ($17.4 \pm 1.1\%$) は対照群と同様であった。一方、EPO(1w)群においては、梗塞後心機能や梗塞サイズは非投与群と同様であった。各群における血行動態指標ならびにヘマトクリット値は、梗塞後4週にわたり有意な差は認められなかった。

〔総括〕

梗塞直後に投与されたEPOは急性期に梗塞サイズを縮小し、梗塞後早期より心機能を改善した。一方、梗塞後6時間に投与されたEPOは、血管内皮前駆細胞の動員および血管新生を促進し、梗塞後心機能不全を改善したが、梗塞後1週に投与した時にはこの効果は認められなかった。梗塞後6時間以降に投与された場合、EPOは慢性期における梗塞サイズに影響を与えなかったことより、梗塞6時間後に投与された場合にのみ認められる慢性期の心機能の改善には、梗塞サイズの縮小ではなく、血管新生を介した虚血領域への心筋血流量の増加が関与していると考えられた。以上より、EPOは急性期に梗塞サイズを縮小するのみならず、時間的制約はあるものの血管内皮前駆細胞の動員および血管新生を促進し、慢性期における梗塞後心機能不全を改善することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

心筋梗塞後の合併症の一つに心不全があげられるが、依然としてその生命予後は悪く、心筋梗塞後における心不全への進展抑制法ならびに心不全合併後の新たな治療法の開発は重要な課題である。エリスロポエチンは、アポトーシス抑制作用を有することや血管内皮前駆細胞の動員を介し下肢虚血領域における血管新生を促進することが報告されているが、心筋梗塞後におけるエリスロポエチンの効果は明らかではない。本研究において申請者は、イヌ心筋梗塞モデルを用いて、エリスロポエチンの梗塞後心機能ならびに血管新生に対する効果を検討した。梗塞直後に投与されたエリスロポエチンは急性期に梗塞サイズを縮小し、梗塞後早期より心機能を改善した。一方、梗塞後6時間に投与されたエリスロポエチンは、血管内皮前駆細胞の動員および虚血領域における血管新生を促進し、梗塞後慢性期における心機能不全を改善した。梗塞後6時間以降に投与された場合、エリスロポエチンは慢性期における梗塞サイズに影響を与えなかったことより、梗塞後6時間に投与された場合にのみ認められる慢性期の心機能の改善には、梗塞サイズの縮小ではなく、血管新生を介した虚血領域への心筋血流量の増加が関与していると考えられた。以上の結果より、エリスロポエチンは急性期に梗塞サイズを縮小するのみならず、血管内皮前駆細胞の動員および血管新生を促進し、慢性期における梗塞後心機能不全を改善することが示唆された。この研究成果は、急性心筋梗塞に対するエリスロポエチンの臨床応用への道を開くものであり、本研究は博士(医学)の学位授与に値すると思われる。