The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Grafted skeletal myoblast sheets attenuate myocardial remodeling in pacing-induced canine heart failure model
Author(s)	秦, 広樹
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46378
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏　　名　秦（はた）　広（ひろ）樹（き）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学　位　記　番　号　第　２０１６２　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

医学系研究科未来医療開発専攻

学　位　論　文　名　Grafted skeletal myoblast sheets attenuate myocardial remodeling in pacing-induced canine heart failure model.
（拡張型心筋症モデルに対する自己骨格筋筋芽細胞シート移植の治療効果の検討）

論　文　審　査　委　員　（主査）
教　授　福澤　正洋

（副査）
教　授　堀　　正二　　教　授　白倉　良太

論　文　内　容　の　要　旨

〔目　　的〕

末期重症虚血性心不全に対する自己骨格筋筋芽細胞移植は既に欧米で臨床試験段階でありその有用性が報告されている。筋芽細胞移植において、従来の一般的な細胞移植方法は direct needle injection 法であるが、それには移植作業中の細胞損失、注入局所における炎症反応の惹起、移植範囲の限局などの問題点がある。それを補う手段として我々はこれまでに温度感応性培養皿を用いて細胞間接合を保持した細胞シートを作製し、その応用を試みてきた。今後、拡張型心筋症（DCM）などのび漫性病変に対しての細胞シートの臨床応用を目指すにあたり、本研究では、大動物において確立された高速ペーシングによる DCM モデルを用いて、自己骨格筋芽細胞シート移植の実用性と治療効果について検討することを目的とした。

〔方法ならびに成績〕

ビーグル種成犬にペースメーカーを植え込み、230 回/分で持続的に高速ペーシングを行って心不全モデルを作成した。一方で下腿から骨格筋を採取して筋芽細胞を単離・培養し、温度感応性培養皿を用いて筋芽細胞シートを作製した。ペーシング開始４週後に筋芽細胞シートを２～３層重ねて広範囲の左心室表面に移植（Tx 群：n＝5）、もしくは sham operation（C 群：n＝7）を施行した。細胞数はシート１枚当たり 1.5～2.5×10^6 cells であり、total で１頭に約 20 枚のシートを移植した。移植前後で経時的に経胸壁心エコーを用いて心機能を評価し、術後４週で心筋組織を採取し組織学的検討を行った。

筋芽細胞シートは容易に左室に移植でき、移植後に不整脈などの合併症は認められなかった。

術後４週目の心エコーでは、術前の状態と比して、Tx 群では有意に左室駆出率（LVEF）、左室内径短縮率（%FS）は改善していたが、C 群では改善は認められなかった。また、術後４週目における Tx 群と C 群の心機能を比較したところ、LVEF、%FS は Tx 群では C 群に比して有意に高値であった（{LVEF} Tx：C＝26.0±5.6：19.5±6.8%、{%FS} 17.9±3.6：7.9±2.1%、いずれも $p<0.05$）。また、左室内腔（LVESA）の拡大が有意に抑制され、左室前壁厚（LVAWThd）が有意に増大した（{LVAWThd} Tx：C＝5.6±0.7：4.4±0.6 mm、{LVESA} 7.3±1.3：10.2

±0.4 cm^2、いずれも $p<0.05$）。組織学的検討においては、Tx 群において移植細胞の生着を確認した。さらに、有意な心筋線維化の抑制、TUNEL 染色陽性細胞の減少、心筋内における新生細胞の増加が認められ（{% fibrosis} Tx：C＝0.3±0.1：2.6±0.6%、{TUNEL 陽性細胞率} 0.16±0.10：0.45±0.16%、{PCNA 陽性細胞数} 23.7±3.8：0/mm^2、いずれも $p<0.05$）、リモデリング抑制効果が示された。また、統計学的有意差は認めなかったものの、Tx 群では C 群に比して新生血管が多く心筋細胞径が小さい傾向を認めた。

〔総　　括〕

拡張型心筋症モデルの大動物に対して自己骨格筋筋芽細胞シート移植を行った結果、骨格筋筋芽細胞シートは広範囲に容易に移植でき、移植した筋芽細胞の生着が確認された。筋芽細胞シート移植群では左室のリモデリング抑制効果が認められ心機能が改善した。骨格筋筋芽細胞シートを用いた細胞移植は、び漫性心筋障害に対して心機能を回復しうる実用的かつ有効な細胞移植法の一手段と考えられた。

論文審査の結果の要旨

内科的、外科的治療では治療困難であるような末期重症心不全に対する治療として、細胞移植による再生治療が注目されている。細胞移植では従来、針による細胞注入が一般的手法であったが、申請者は細胞間接合や細胞外マトリックスを維持した骨格筋筋芽細胞シートを作成し、これまで検討されたことの無かった大動物の拡張型心筋症モデルに対して移植してその治療効果を検討した。その結果細胞シート移植群において、心筋線維化やアポトーシスが抑制され、心拡大や心筋壁菲薄化といった心筋リモデリングが抑制されて心機能の改善が認められた。骨格筋筋芽細胞シートを用いた細胞移植法は拡張型心筋症のようなびまん性心筋障害に対して心機能を回復しうる実用的かつ有効な細胞移植法であることが示され、今後、末期重症心不全に対する有力な治療法の一つとなりうる可能性が示唆された。よって本研究は学位に値するものと考える。