

Title	Gene transfection of hepatocyte growth factor attenuates the progression of cardiac remodeling in the hypertrophied heart
Author(s)	岩田, 圭司
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48929
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >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	い わ 岩 た 田 け い 圭 じ 司
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 1 5 9 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 19 年 9 月 26 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Gene transfection of hepatocyte growth factor attenuates the progression of cardiac remodeling in the hypertrophied heart (肝細胞増殖因子 HGF の遺伝子導入による肥大心筋におけるリモデリング抑制効果)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 澤 芳 樹 (副査) 教 授 堀 正 二 教 授 金 田 安 史

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

心肥大は負荷に対する適応現象であるが、過剰な負荷が持続すると適応機構が破綻し、心肥大から心不全へと移行する。また負荷を解除しても心筋のリモデリングが進行していると心肥大及び心筋障害が残存することを臨床において経験する。最近心筋肥大における細胞増殖因子の作用が注目されている。肝細胞増殖因子である **Hepatocyte Growth Factor (HGF)** は、各臓器における組織再生や血管新生に関与する組織増殖因子として注目され、心臓領域においては虚血再灌流障害時に HGF のレセプターである **c-met** の発現が増加し、この時 HGF が心筋保護効果を有することが報告されている。肥大心筋細胞での HGF の作用は明らかでないが心筋肥大においても HGF/c-Met が関与しているのではないかと考えられる。また HGF は線維化の主因である **TGF β** の発現を抑制する活性をもち、肝腎肺における線維性臓器疾患に対し強力な抗線維化作用を有していることが報告されている。肥大心筋の線維化に対しても HGF が抗線維化作用を持っている可能性も考えられる。

本研究においてはラット肥大心筋モデルを用いて心筋肥大発生過程における HGF、c-met、TGF β 1 の関与について検討を行い、さらに肥大心筋に HGF を遺伝子導入することにより心機能、線維化の改善効果を検討した。

〔方法〕

1) SD ラット (♂200 g) を用い上行大動脈バンディングによる圧負荷モデルを作製し、左室心筋中の HGF、c-Met、TGF β 1 の mRNA の発現を real-time PCR 法 (7700 Prism Perkin-Elmer/ABI) にて測定し、心筋肥大発生との関係を検討した。また心筋中における HGF タンパク量を ELISA 法により測定した。心筋線維化の変化は collagen assay 法にて左室心筋のコラーゲン量を定量した。心拡張能の変化を心エコーにて左室流入波 (E 波、A 波、E/A) を計測することにより検討した。

2) 上行大動脈バンディング作製 2 週間 hHGFcDNA を含む HVJ-liposome を心筋に注入 (35 μ g hHGFcDNA) した群 (H 群) および hHGFcDNA を含まない HVJ-liposome を心筋に注入した群 (C 群) を作製した。遺伝子導入後 2 週目に左室心筋中の TGF β 1 mRNA の発現量を real-time PCR 法にて測定した。また左室心筋コラーゲン量を定量し、心拡張能の変化を同様に心エコーにて測定した。

〔成績〕 1. L ラット心筋肥大発生過程において HGF/c-Met mRNA の発現の増加を認め、肥大心筋中の HGF タンパ

ク量も最大5倍に増加した。TGF β 1 mRNAはHGF mRNA発現が低下する時期に上昇する傾向にあり、この時期より心筋コラーゲン量は増加する傾向にあった。心エコー上心筋肥大発生過程においてE/Aは有意に低下し心筋拡張能は低下する傾向にあった。

2. H群ではC群に比べ左室心筋中のTGF β 1 mRNAの発現は有意に減少した。また左室心筋コラーゲン量も有意に減少した。H群ではC群に比べE/Aが有意に高く左心拡張能の有意な改善を認めた。

〔総括〕

1. in vivoにおける心筋肥大においてHGF/c-Metが関与する可能性が示唆された。
2. HGF遺伝子導入により心筋肥大における線維化の抑制を認めた。
3. HGF遺伝子導入により心筋肥大に伴う心拡張能低下の改善を認めた。
4. 以上よりHGF遺伝子導入による肥大心筋におけるリモデリング抑制効果が示唆された。

論文審査の結果の要旨

心筋肥大における細胞増殖因子の作用について特にHepatocyte Growth Factor (HGF)の意義に注目した。HGFは線維化の主因であるTGF β の発現を抑制することから肥大心筋の線維化に対してHGFが抗線維化作用を持つ可能性が考えられる。本研究ではラット肥大心筋モデルを用いて心筋肥大発生過程におけるHGF、c-met、TGF β 1の関与について検討を行い、さらに肥大心筋にHGFを遺伝子導入することにより心機能、線維化の改善効果を検討した。

ラット心筋肥大発生過程においてHGF/c-Met mRNAの発現の増加を認めた。TGF β 1 mRNAはHGF mRNA発現が低下する時期に上昇する傾向にあり、この時期より心筋コラーゲン量は増加する傾向にあった。心エコー上心筋肥大発生過程においてE/Aは有意に低下し心筋拡張能は低下する傾向にあった。しかしながらHGF遺伝子導入により左室心筋中のTGF β 1 mRNAの発現は有意に減少し左室心筋コラーゲン量も有意に減少した。また心拡張能の有意な改善を認めた。以上よりHGF遺伝子導入により肥大心筋におけるリモデリング抑制効果が示唆された。

本論文では心筋肥大のメカニズムについてin vivoにおいての研究を行い、肥大や線維化の抑制および不全心筋の再生不活化の検討を行い、肥大心筋に対する新しい治療法となる可能性を示唆しており、学位に値すると考える。