

| | |
|--------------|--|
| Title | Granulocyte Colony-Stimulating Factor Prevents Reperfusion Injury after Heart Preservation |
| Author(s) | 樋口, 卓也 |
| Citation | 大阪大学, 2008, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/49838 |
| 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 | 樋 口 卓 也 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 (医 学) |
| 学 位 記 番 号 | 第 2 2 4 6 6 号 |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平成 20 年 9 月 25 日 |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科未来医療開発専攻 |
| 学 位 論 文 名 | Granulocyte Colony-Stimulating Factor Prevents Reperfusion Injury after Heart Preservation (Granulocyte Colony-Stimulating Factor による心保存後の再灌流障害抑制効果の検討) |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 澤 芳 樹 (副査) 教 授 薬 木 宏 実 教 授 福 澤 正 洋 |

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

心移植は重症心不全の有用な治療方法のひとつである。心虚血時間には限度があり、たとえ低温の条件下であって Graft injury が出現する。Graft injury の要因である長時間低温保存後の再灌流障害は、recipient の予後を規定する因子であり、近年の研究でアポトーシスが関与することが証明されているがその詳細なメカニズムは依然不明である。顆粒球コロニー刺激因子である Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) は、近年は survival シグナルである Jak/Stat (Janus kinase / signal transducer and activator of transcription) signal pathway を介して心臓に対する保護作用が報告され注目されている。このシグナルで中心的な役割を果たす Stat3 は、抗アポトーシスおよび血管新生作用を通じて心保護効果を示す。本研究では、心臓を長時間低温保存した後に惹起される再灌流障害を G-CSF は抑制させる否かについて検討した。

〔 方 法 〕

Sparague-Dawley ラット (250~270g, 雄) に対し、2 日前より薬剤を一日一回精巣静脈より注入する。3 回目の投与から 4 時間後に心臓を摘出し、ランゲンドルフ灌流装置で 37°C 20 分間灌流させる。St. Thomas 液で心停止させた後、心臓を Euro collins 液に浸して 12 時間 4°C で保存する。その後再び心臓をランゲンドルフ灌流装置で 37°C 60 分間灌流させる。対象群

は control として生食を投与する Group A、G-CSF を 10 μ g/kg 投与する Group B、G-CSF を 100 μ g/kg 投与する Group C、G-CSF 100 μ g/kg と同時に Jak2 の選択的阻害剤である AG490 1mg/kg を投与する Group D の 4 群とした。Stat3 のリン酸化および Capillary density の発現 (CD34 による免疫染色)、再灌流時の心機能、CPK 漏出量、アポトーシス関連蛋白の発現 (Bcl-xL・Bax) およびアポトーシス細胞の発現 (TUNEL 染色)、末梢血中の白血球・血小板数について検討した。

〔 成 績 〕

心筋の Stat3 のリン酸化発現は Group C で G-CSF 投与後 15 分後に強く認められた。この発現は Group D では減弱された。心筋の CD34 陽性細胞は Group C で強く陽性細胞が認められた。再灌流時の心機能に関して、保存前と比較した %LVDF (Left ventricular developed pressure) は、Group A 45.2 \pm 10.0%, Group B 50.7 \pm 7.8%, Group C 91.4 \pm 4.6%, Group D 46.4 \pm 5.4%, Coronary flow (ml/min) は Group A 2.0 \pm 0.7, Group B 2.0 \pm 0.7, Group C 4.4 \pm 1.1, Group D 2.0 \pm 1.0、それぞれ Group C が有意差を認めた。HR (bpm) は Group A 210 \pm 59, Group B 203 \pm 36, Group C 188 \pm 34, Group D 188 \pm 66 であり各群有意差を認めなかった。再灌流中の CPK 漏出量 (IU/60min) は Group A 23.3 \pm 8.6, Group B 19.4 \pm 4.9, Group C 3.6 \pm 1.3, Group D 35.1 \pm 8.8 であり Group C で有意に減少を認めた。Bcl-xL は Group C で有意にその発現を認め、Bax の発現は Group C で有意に減少を認めた。TUNEL 染色による心筋のアポトーシス陽性細胞は Group C で有意に減少を認めた。

〔 総 括 〕

G-CSF により、心筋の Stat3 の活性化および血管新生が認められた。再灌流中に心機能の維持が認められ、抗アポトーシス作用を発揮した。以上より G-CSF は心臓を長時間低温保存した後に生じる再灌流障害を抑制する可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

心移植は重症心不全の有用な治療方法のひとつである。心虚血時間には限度があり、たとえ低温の条件下であって Graft injury が出現する。Graft injury の要因である長時間低温保存後の再灌流障害は、recipient の予後を規定する因子であり、近年の研究でアポトーシスが関与することが証明されているがその詳細なメカニズムは依然不明である。Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) は、近年は survival シグナルである Jak/Stat signal pathway を介して心臓に対する保護作用が報告され注目

されている。

そこで本研究では、心臓を長時間低温保存した後に惹起される再灌流障害を G-CSF は抑制させる否かについて検討した。その結果、G-CSF により保存前に心筋の Stat3 の活性化および血管新生が認められた。また再灌流中に心機能の維持が認められ、抗アポトーシス作用を発揮することが確認された。

本研究は G-CSF の保存前投与により、保存後の再灌流障害を抑制する効果が示唆され、今後の移植医療に応用できる可能性があり、学位に値すると考える。