The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Cell-sheet therapy with omentopexy promotes arteriogenesis and improves coronary circulation physiology in failing heart.
Author(s)	甲斐沼, 尚
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/53917
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論　文　内　容　の　要　旨

Synopsis of Thesis

氏　　名 Name	甲斐沼　尚
論文題名 Title	Cell-sheet therapy with omentopexy promotes arteriogenesis and improves coronary circulation physiology in failing heart. （不全心に対する筋芽細胞シートと大網同時移植による心筋再生療法: 新生血管の成熟度ならびに冠血管予備能に与える影響についての検討）

論文内容の要旨

【背景】虚血性/非虚血性心筋症を対象とした筋芽細胞シート移植治療の前向き臨床試験においてその安全性が証明された一方、著明な治療効果が得られなかった症例が存在することが明らかとなった。治療効果が一定しない原因として、新生血管の脆弱性（不安定性）や冠微小循環における血管内皮機能不全などの関与が考えられる。一方、大網は豊富な血管ネットワークを持ち、様々なサイトカインを分泌する機能を有する。我々は、細胞シート移植と大網移植の併用は、機能的・構造的に安定した新生血管の構築、ならびに冠微小循環における生理機能の改善をもたらし、細胞シート治療効果を増幅すると仮説を立てた。

【方法】Lewisラットの左冠動脈結紮モデルを作成した2週間後、治療別に無治療群、大網移植単独、筋芽細胞シート移植単独、筋芽細胞シート＋大網移植（combine群）にランダムに群分けした（n=108）。

【結果】治療後4週間において、combine群は他群と比し、梗塞境界部においてVEGF、Ang-1、PDGF、VEカドヘリンの遺伝子発現がより高く、血管平滑筋（壁細胞）に裏打ちされた血管内皮細胞（SMA+/CD31+）および内腔が開存した機能的血管（Lectin+/CD31+）がより多く構築された（ANOVA $p<0.05$）。高輝度放射光を用いた微小血管造影検査の結果、combine群は虚血心筋内における抵抗血管（＜300μm）の血管内皮依存性血管拡張薬（アセチルコリン）に対する血管拡張効果（%change）が他群より大きく（$p<0.05$）、異常収縮（5%異常の縮小）を示す血管数はより少なかった。治療前後のアンモニアPET検査により、combine群は心臓全体の冠動脈予備能の改善がより大きく（$p<0.05$）、その効果は左室基部において最も顕著であった。マイクロフィルを用いた血管造影検査により、combine群では、約150-200μmの側副血行路が心筋と大網血管の間に認められたが、大網単独群では認められなかった。

【まとめ】筋芽細胞シートと大網同時移植による心筋再生療法は、虚血心筋内における新生血管の構造的・機能的安定を促進させ、冠動脈微小循環における生理機能を改善させることにより、細胞シート移植の治療効果を増幅する可能性が示唆された。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）甲斐沼　尚

		（職）	氏　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	澤　芳樹
	副　査	大阪大学教授	藤野裕士
	副　査	大阪大学教授	高島成二

論文審査の結果の要旨

【背景】虚血性/非虚血性心筋症を対象とした筋芽細胞シート移植治療の前向き臨床試験においてその安全性が証明された一方、著明な治療効果が得られなかった症例が存在することが明らかとなった。治療効果が一定しない原因として、新生血管の脆弱性（不安定性）や冠微小循環における血管内皮機能不全などの関与が考えられる。一方、大網は豊富な血管ネットワークを持ち、様々なサイトカインを分泌する機能を有する。我々は、細胞シート移植と大網移植の併用は、機能的・構造的に安定した新生血管の構築、ならびに冠微小循環における生理機能の改善をもたらし、細胞シート治療効果を増幅すると仮説を立てた。

【方法】Lewisラットの左冠動脈結紮モデルを作成した2週間後、治療別に無治療群、大網移植単独、筋芽細胞シート移植単独、筋芽細胞シート＋大網移植（combine群）にランダムに群分けした（n=108）。

【結果】治療後4週間において、combine群は他群と比し、梗塞境界部においてVEGF、Ang-1、PDGF、VEカドヘリンの遺伝子発現がより高く、血管平滑筋（壁細胞）に裏打ちされた血管内皮細胞（SMA+/CD31+）および内腔が開存した機能的血管（Lectin+/CD31+）がより多く構築された（ANOVA $p<0.05$）。高輝度放射光を用いた微小血管造影検査の結果、combine群は虚血心筋内における抵抗血管（<300μm）の血管内皮依存性血管拡張薬（アセチルコリン）に対する血管拡張効果（%change）が他群より大きく（$p<0.05$）、異常収縮（5%異常の縮小）を示す血管数はより少なかった。治療前後のアンモニアPET検査により、combine群は心臓全体の冠動脈予備能の改善がより大きく（$p<0.05$）、その効果は左室基部において最も顕著であった。マイクロフィルを用いた血管造影検査により、combine群では、約150-200μmの側副血行路が心筋と大網血管の間に認められたが、大網単独群では認められなかった。

【まとめ】筋芽細胞シートと大網同時移植による心筋再生療法は、虚血心筋内における新生血管の構造的・機能的安定を促進させ、冠動脈微小循環における生理機能を改善させることにより、細胞シート移植の治療効果を増幅する可能性が示唆された。

上記研究は、今後の重症心不全治療の発展に役立つ可能性が高いと考えられ、学位に値するものと認める。