



Title	Skeletal myoblast sheet transplantation improves the diastolic function of a pressure-overloaded right heart
Author(s)	帆足, 孝也
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58102">https://hdl.handle.net/11094/58102</a>
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=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>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	帆 足 孝 也
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学 位 記 番 号	第 24174 号
学位授与年月日	平成22年9月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Skeletal myoblast sheet transplantation improves the diastolic function of a pressure-overloaded right heart (右室圧負荷モデルに対する骨格筋筋芽細胞シート移植は、右室拡張不全を改善する)
論文審査委員	(主査) 教授 澤 芳樹 (副査) 教授 小室 一成 教授 中谷 敏

### 論文内容の要旨

〔目的〕先天性心疾患領域では外科的に一あるいは二心室修復が成立した後にも解剖学的右室の圧負荷が残存する症例があり、これらは代償性肥大を経て拡張機能不全を生じ（病的肥大）、最終的に心不全に陥る。よってその治療法の確立が急務であるが、機能評価・治療のいずれにおいても満足する方法は確立されていない。我々はこれまでに左心不全に対する筋芽細胞シート移植を用いた再生治療の心機能改善効果を明らかにし、既にPhase I臨床試験を成功させている。そこで今回、右室圧負荷モデルに対する筋芽細胞シート移植の治療効果を検討した。

〔方法〕7週令Lewisラット(体重185-205g)を用い、肺動脈絞扼(PAB)による右室圧負荷モデルを作成。Sheet群では4週後に温度感受性培養皿を用いて作成した同種筋芽細胞シート2枚を移植し、sham群では同時期にsham手術を施行。周令を一致させた未処置の正常ラット(control群)を含めた3群を比較検討した。検討項目は1. 右室自由壁心筋重量と左室壁+中隔壁重量比(RVI)の測定。2. 右心カテーテルによる圧容量測定及び容量負荷を課した圧容量曲線関係の解析を含めた心機能評価。3. 組織学的評価。4. RT-PCRによる血管新生因子のmRNA発現定量。

〔成績〕1. RVIはsham、MSTでは等しくcontrolに対して有意に増加(control vs. sham vs. MST=0.27 ± 0.08: 0.69 ± 0.11: 0.69 ± 0.09)。2. 全群において10例ずつの右心カテーテルを完遂。右室収縮末期圧はsham、MSTでは等しくcontrolに対して有意に上昇(control vs. sham vs. MST=22.8 ± 2.9 vs. 82.3 ± 11.8 vs. 78.7 ± 13.2 mmHg)。右室拡張末期圧(EDP)、時定数tauは共にMST群でsham群より有意に低値であり、control群と同等まで改善(EDP: control vs. sham vs. MST=2.4 ± 1.4 vs. 10.3 ± 3.1 vs. 5.0 ± 3.7 mmHg, tau: 7.9 ± 2.7 vs. 11.1 ± 2.5 vs. 7.6 ± 1.2 msec; P < .05 in the control and MST groups vs the sham group)。圧容量関係では右室収縮末期圧容量係数(ESPVR)、前負荷動員一回仕事量(PRSW)はsham、MSTでは等しくnormalに対して有意に良化(ESPVR: control vs. sham vs. MST=538 ± 196 vs. 857 ± 305 vs. 967 ± 201 mmHg/ml, PRSW: 17.0 ± 4.1 vs. 40.2 ± 19.6 vs. 40.8 ± 13.6 mmHg)。右室拡張末期圧容量係数はMST群でsham群より有意に低値であり、

normal群と同等まで改善(normal vs. sham vs. MST = 8.6 ± 2.9 vs. 16.1 ± 4.5 vs. 7.6 ± 2.4 /mlml; P < .05 in the control and MST groups vs the sham group)。3. MST、shamの両群で右室自由壁厚・細胞径は同等。MST群ではsham群に対して新生血管密度が有意に増加(normal vs. sham vs. MST = 262 ± 98 vs. 289 vs. 823 ± 708 units/mm<sup>2</sup>)。Sham群で認められた心内膜下の心筋置換性線維化部はMST群で消失。4. 血管内皮増殖因子(VEGF)、肝細胞増殖因子(HGF)はMST群でsham群に比べて高発現 (control vs sham vs MST groups: HGF, 0.00009 ± 0.00008 vs 0.00041 ± 0.00030 vs 0.00073 ± 0.00031/GAPDH [P<.05 in each group]; VEGF, 0.00242 ± 0.00164 vs 0.00329 ± 0.00181 vs 0.00512 ± 0.00113/GAPDH [P<.05 in the control and sham group vs the MST group])。

〔総括〕1. 右室慢性圧負荷モデルは心肥大を来たし、代償性に収縮能が維持されていた一方で拡張能の低下を認めた。2. 筋芽細胞シート移植により右室拡張機能の改善を認めた。3. 細胞移植と血管新生による冠血流予備能の改善が、本治療のメカニズムであると考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は圧負荷右心拡張不全モデルラットを用いて、骨格筋筋芽細胞シート移植の治療効果を検討したものである。肺動脈絞扼により圧後負荷を課した右心室は肥大を来たし、カテーテルを用いて描いた圧容量曲線から拡張機能低下を生じていることが示される。組織学的には心筋の置換性線維化が、特に心内膜下に顕著に認められる。このモデルに筋芽細胞シートを移植する事で、線維化が抑制され拡張機能が改善ないしは維持される事が示された。更に新生血管の増生が組織学的検討から、また血管増殖因子であるHGFやVEGFの発現が優位に上昇していることがRT-PCRから示された。シート移植によるparacrine effectで血管新生がもたらされ、coronary flow reserveが維持ないしは改善した結果、線維化の抑制が得られ、拡張機能が維持されたと結論付けるには更なる検討が必要であるが本研究は、先天性心疾患領域へ細胞移植による再生医療を試みた唯一の論文であり、筋芽細胞シート移植の臨床応用範囲を拡大する基盤となる研究である。よって本論文の内容は学位授与に値すると考えられる。