Osaka University Knowledge Archive

Title	A prostacyclin agonist and an omental flap increased myocardial blood flow in a porcine chronic ischemia model
Author(s)	矢嶋, 真心
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/70733
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　　矢嶋　真心

		（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	中谷　敏
	副　査	大阪大学教授	坂田　泰史

論文審査の結果の要旨

微小循環障害に対して単一のリコンビナント製剤による遺伝子治療や細胞治療が注目されているが、有効性の点や、特に細胞治療は細胞培養のプロセスが必要となり、実臨床においてはその汎用性が問題となる。合成プロスタサイクリンアゴニストであるONO-1301は、トロンボキサンA2合成阻害作用も併せ持つ薬剤であり、種々の血管新生遺伝子を産み出すことが知られており、さらに大網と併用することで、新生血管の成熟化や機能化が期待される。本研究において、ミニブタ虚血性心筋症モデルを用いて、ONO-1301と有茎大網併用療法は機能的新生血管の増生を促し、ひいては微小循環抵抗の改善、心筋血流量の増加、局所心収縮力の改善をもたらし、結果として左室リモデリングの抑制効果につながることを証明した。このセルフリー血管新生療法は、その汎用性からも虚血性心筋傷害に対して有効な治療法となりうることを証明したことは意義があり、学位に値するものと認める。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	矢嶋　真心
論文題名 Title	A prostacyclin agonist and an omental flap increased myocardial blood flow in a porcine chronic ischemia model （ミニブタ虚血性心筋症モデルにおいて、合成プロスタサイクリンアゴニストと大網併用療法は心筋血流量を増加させる）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

心筋虚血は心筋細胞のnecrosisやapoptosis、細胞外マトリックスの変調から微小循環障害を引き起こし、最終的に左室リモデリングを来す。近年細胞治療を用いた細胞治療による血管新生効果からの心筋再生療法が注目を集めている。しかし、細胞治療は細胞培養のプロセスが必要となり、実臨床においてはその汎用性が問題となる。

合成プロスタサイクリンアゴニストであるONO-1301は、トロンボキサンA2合成阻害作用も併せ持つ薬剤であり、我々はONO-1301徐放化製剤(ONO-1301SR)を、小動物急性心筋梗塞モデルや拡張型心筋症モデルに対して、心臓表面に貼付することによって血管新生効果による心筋再生効果を報告してきた。しかし、ONO-1301SRは残存心筋に存在する血管内皮細胞や線維芽細胞、血管平滑筋細胞に作用して効果を発揮する点から、心筋傷害の程度によってはその効果が限られることが懸念される。そこで、大網は血管新生因子を多数保有することが知られており、我々はこれまで細胞治療と大網を併用することにより、さらなる心保護効果が発揮されることを見出してきた。今回、ONO-1301SRに有茎大網移植を併用することによって、血管新生効果を介した心筋再生効果が増強することを仮説とし、これを検証した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

ゲッチンゲン(８ヶ月齢、2-25kg)を用い、慢性虚血性心疾患モデルは左前下行枝(LAD)にアメロイドコンストリクターを４週間留置することにより作成した。虚血作成４週間後に無作為に４群(生食単独群（Sham群）、大網単独群（OM群）、ONO-1301SR単独群（ONO群）、ONO-1301SRに大網を併用した群（Combined群））に割付けし、治療介入した(各N=6)。割付け４週後に微小血管抵抗、心筋血流量、心機能をそれぞれpressure wire study, ^{13}N-NH_3-PET, 心臓MRIを用いて解析し、その後サクリファイスし、組織学的検討を行った。対照として正常ミニブタ４匹を用いて同様の検証を行った（Normal群）。また、大網使用群ではサクリファイス時に胃大網動脈から墨汁を投与し、大網から虚血心筋への架橋血管の存在を検証した。

治療４週間後、冠動脈造影検査の結果、ONO群、Combined群で、Sham群、OM群と比較して、左冠動脈領域においてcollateral arteryの有意な発達を認め、かつ微小血管抵抗も有意に低値であった。一方、右冠動脈(RCA)領域では４群間に差は認めなかった。また、OM群では認められなかったが、大網から虚血心筋への架橋血管をCombined群では認めた。さらにその架橋血管は、左回旋枝(LCX)を閉塞させることでさらなる心筋虚血を加えた際に、微小血管抵抗が低下し、血流予備能が増加し、心筋salvageとしての役割を果たしていると考えられた。^{13}N-NH_3-PET検査では、Sham群、OM群、ONO群はNormal群と比較し、心筋血流量や血流予備能が低下していたのに対し、Combined群では保たれており、特に虚血周辺領域において顕著であった。心臓MRI検査の結果、Combined群では左室収縮末期容量の低下を認め、左室収縮率はSham群と比較し高い傾向を認めた。左室収縮率の改善度に注目すると、Combined群は他の３群と比較し有意に大きかった。局所左室収縮機能について、LAD領域において４群ともにNormalと比較して低下を認めたが、その中でもCombined群はSham群やOM群と比較して高く、特に虚血周辺領域において顕著であった。しかし、虚血遠隔領域においては４群間に差はなく、Normal群と比較しても差を認めなかった。組織学的検討では、ONO群、Combined群では他の２群と比較して心筋線維化率が低く、細胞腫大が抑制されていた。血管新生効果については、CD31陽性細胞からなる血管密度、そしてSMAで裏打ちされた機能的血管密度が増加し、さらには100um以上の細動脈密度も高かった。リアルタイムPCRの結果、血管新生性サイトカインであるVEGF, bFGFがONO群、Combined群でSham群に比して高値であった。

〔総　括(Conclusion)〕

ONO-1301SRと有茎大網の併用療法は、相乗的に心筋血管新生をもたらし、結果心筋再生効果をした。このセルフリー血管新生療法は、その汎用性からも虚血性心筋傷害に対して有効な治療法となりうると考えられた。