HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	左室形成術後の左室再拡大におけるオートファジーの意義［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	杉本, 聡
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14318号
Issue Date	2020-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/80215
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Satoshi_Sugimoto_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏 名　杉本　聡

学 位 論 文 題 名

左室形成術後の左室再拡大におけるオートファジーの意義

(Impact of autophagy on left ventricular remodeling after left ventriculoplasty)

【背景と目的】

虚血性心筋症は冠動脈疾患による心筋虚血が原因で左心室壁の瘢痕化とそれに伴う一回拍出量の減少、左室の拡大と形態変化、高度の左室収縮機能障害をきたし心不全を呈する疾患である。あらゆる内科的治療が限界となった重症心不全患者に対する最終的な治療は心臓移植であるが、特に本邦では深刻なドナー不足のため一般的な治療とはなっていない。さらに、虚血性心筋症の患者は高齢であることや合併疾患が多いことなどから移植の適応となることが少ないため、非移植外科治療としての「左室形成術」の効果が期待されてきた。左室形成術の目的は、1）瘢痕組織の除外、2）拡大した左室の縮小、3）左室形態の改善であり、その臨床的な有効性が示されてきたが、2009 年に米国で実施された大規模無作為比較試験(STICH trial)では、虚血性心筋症に対する左室形成術の生命予後改善効果は明らかではないという結論が示された。同試験ではその試験デザインに問題点も指摘されているが、欧米ではこの結果を受けて左室形成術の実施数は減少し、補助人工心臓の植込み拡大へと移行していった。一方本邦では、心臓移植ならびにその適応患者に限定される補助人工心臓植込み術の拡大が困難な背景から、左室形成術は継続的に実施され、その研究も進められてきた。国内 17 施設が参加し当教室が事務局を務めたレジストリ研究では、術後の左心室サイズが一定の範囲内に収まる患者群で左室形成術は予後改善効果を示すことが報告され、術前検査値から予測される手術リスク判定と合わせて左室形成術の適応患者がガイドラインに示されるに至った。

一方、左室形成術によって左室の縮小が得られても、術後遠隔期にリモデリングが再度進行し、左室再拡大と心機能低下を呈して左室形成術の効果が失われることがあり、これは臨床においても基礎実験においても指摘されている。ACE 阻害薬や β 遮断薬がこうした遠隔期の再リモデリングを抑制するとの報告があるが、その効果は十分とは言えない。この左室再拡大の機序は細胞生理学的あるいは分子生物学的にも十分な検証がなされていないが、近年心拡大や心不全と心筋細胞内のオートファジーと呼ばれる不要な細胞質成分を分解しエネルギーを供給するプロセスの関連が報告されていることから、我々は左室形成術後の左室再拡大にこのオートファジーが関与しているとの仮説を立てた。

本研究の目的は、ラット虚血性心筋症モデルを用いて左室形成術後遠隔期における左室再拡大とオートファジーの関連を検証しその機序を明らかにすることである。

【対象と方法】

本研究では左室形成術後の左室再拡大と心筋オートファジー活性との間に相関関係があるか、さらには両者の間に因果関係があるか、について以下に示す方法で検証した。

生後 10 週齢の雄 Sprague-Dawley ラットを対象に、初回手術として心筋梗塞作成手術か sham 手術を、その 4 週後に 2 回目手術として左室形成術あるいは sham 手術を施行し、その組み合わせから次の 3 群に分類した：初回手術/2 回目手術として、sham/sham 群、心筋

梗塞/sham 群、心筋梗塞/左室形成術群。各群 2 回目手術の 2 日後(早期)または 28 日後(遠隔期)にラットを犠牲死させ、心筋組織を採取した。さらに、遠隔犠牲死群において左室形成術後再拡大とオートファジーの因果関係を調べるため、左室形成術後にオートファジー抑制剤（3-メチルアデニン）を投与した心筋梗塞/左室形成術 ＋3-メチルアデニン群を作成した。

心エコー検査並びにカテーテル検査で心機能を評価するとともに、採取した左室心筋を用いて組織学的検査(心筋細胞面積、心筋線維化)を施行した。また分子生物学的検査として RT-PCR で測定したミオシン重鎖遺伝子発現の α/β 比で病的心筋肥大を評価し、心筋オートファジーの量的評価のためにオートファゴゾーム形成の指標となる microtubule-associated protein light chain 3 (LC3)- II の蛋白発現をウェスタンブロッティングで評価した。

【結果】

左室形成術後早期の左室縮小と遠隔期の再拡大を認めた。LC3-II 蛋白の発現は、左室形成術後早期に極度に減少し、遠隔期に再増加した。左室形成術後早期から遠隔期にかけて心筋線維化は軽減したが、心筋細胞面積は増大した。 α/β 比ならびに拡張能に変化はなかった。

一方、3-メチルアデニン投与群では非投与群に比して左室形成術後遠隔期に高度な左室再拡大を認めた。心筋線維化の程度に差はみられなかったが、遠隔期にかけて心筋細胞面積はさらに増大し、病的心筋肥大と拡張能低下を認めた。

【考察】

虚血性心筋症に対する左室形成術後の左室サイズおよび心筋肥大の程度とオートファジー活性の間には相関関係が認められた。左室形成術後の左室縮小に伴いオートファジーは抑制され再拡大に伴い亢進したこと、薬理的オートファジー抑制により左室再拡大の程度が増強し病的心筋肥大が認められたことから、オートファジーは左室拡大に対して反応性に亢進し、心筋肥大に対して抑制的に作用していると考えられた。一方で、オートファジー抑制により左室拡張能の増悪が認められたが、心筋線維化の程度とオートファジー活性の間には相関がみられなかったことから、病的心筋肥大により拡張能が障害された結果を反映していると考えられた。

【結論】

ラット虚血性心筋症モデルにおいてオートファジー活性は左室形成術後早期の左室縮小とともに低下し、遠隔期左室再拡大とともに再上昇した。一方オートファジーの抑制は遠隔期左室再拡大を増悪させた。本研究の結果をうけて、今後オートファジーに着目した左室形成術後遠隔期左室再拡大の機序解明に関するさらなる研究の発展が期待できる。また、こうした研究により心筋オートファジーが治療標的となりうれば、左室形成術の適応や治療効果の拡大に寄与することが期待できる。