



Title	ラット急性心筋梗塞モデルにおける心機能, 心不全マーカーおよびタンパク分解に対する左室負荷軽減の効果の検討
Author(s)	東, 亮太
Description	配架番号 : 2966
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16691号
Issue Date	2025-12-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16691
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98665
Type	doctoral thesis
File Information	AZUMA_Ryota_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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 東 亮太

学 位 論 文 題 名

ラット急性心筋梗塞モデルにおける心機能，心不全マーカーおよび
タンパク分解に対する左室負荷軽減の効果の検討
(Effects of left ventricular unloading on cardiac function, heart failure markers,
and protein degradation in rat hearts with acute myocardial infarction)

【背景と目的】

急性心筋梗塞（AMI）後の心原性ショック症例に対して，大動脈内バルーンパンピングや経皮的心肺補助装置などの機械的補助循環装置が使用されているが，死亡率の減少には至っていない。

近年，カテーテル型の経皮的左室補助装置（Impella）が使用されるようになり，左室負荷軽減（unloading）を行いながら全身へ送血することが可能となった．動物実験では心筋酸素消費量を減らし，梗塞サイズを減少させたと報告されているが，AMI後の心原性ショックへの Impella の使用による入院死亡率の低下などの臨床的意義に関しては不明である．またこれらの研究では，AMI後の再灌流における急性期での Impella の影響しか検討しておらず，長期間の左室 unloading や，再灌流不成功のような重症例での左室 unloading の影響は不明である。

AMIの発症後は，非梗塞部の心筋細胞の肥大化や左室内腔の拡大を伴う左室心筋のリモデリングが起こる．一方，左室 unloading は，正常心臓の心筋細胞サイズを縮小させたり，リモデリングを抑制することが報告されている。

このリモデリングには，オートファジー（自食作用）とユビキチン-プロテアソーム系（UPS）の2つのタンパク分解システムが関与するとされているが，AMI後の左室 unloading における両者の役割に関する研究はない．そのため我々は，この2つのシステムがAMI後の左室 unloading の効果に関与する重要な分子機構ではないかと考えた。

本研究の目的は，ラットを用いたAMIモデルにおいて，異所性心肺移植による左室 unloading がAMI後の心機能，オートファジーおよびUPSに与える影響を検討することである。

【対象と方法】

9週齢の雄のLewisラットを用い，4群（non-AMI群，AMI群，non-AMI+unloading群，AMI+unloading群，各群：n = 4-6）を作成した．AMIは左前下行枝を結紮して作製し，unloadingには異所性心肺移植モデルを用いた．このモデルでは，レシピエント・ラットの腹部大動脈の血液がドナー・ラットの上行大動脈・冠動脈を灌流し，冠血流のみが右心系・肺循環・左心系へと流れることで，冠血流のみが左心室の前負荷となる．術後2日目および14日目に心臓を摘出し，ランゲンドルフ回路にてKrebs-Henseleit bufferで30分灌流後，rate pressure product（RPP）を含む心機能パラメーターを測定した．その後左室心筋を採取し，組織学的検査およびウエスタンブロッティング法に使用した．心筋細胞面積および線維化の評価のために，ヘマトキシリン・エオジン染色，マッソン・トリクローム染色を行った．代表的なオートファジーマーカーであるmicrotubule-associated light chain 3（LC3）-IIおよびp62/SQSTM1（p62）をウエスタンブロッティングで定量した．UPS系の評価のために，ユビキチンリガーゼE3であるF-box protein 32（Atrogin1）と tripartite motif containing 63（MuRF1）の遺伝子発現

を，RT-qPCR で測定した．統計解析は two-way ANOVA で検定を行い，AMI と左室 unloading に交互作用を認めた場合，左室 unloading は AMI の経過に影響を与えていると解釈した．事後検定は Bonferroni 法を用いて，non-AMI 群と AMI 群および non-AMI+unloading 群と AMI+unloading 群の 2 群間のみで行った．交互作用において p 値が 0.2 未満であったパラメーターについては，効果量 (partial η^2) も算出した．

【結果】

RPP は，2 日間・14 日間モデルともに交互作用を認めなかったが，14 日間モデルでは効果量は中程度と判定された (2 日間: $p = 0.79$, 14 日間: $p = 0.14$, partial $\eta^2 = 0.085$)．心筋細胞面積は，2 日間・14 日間モデルともに交互作用を認めず，14 日間モデルでは効果量も小さいと判定された (2 日間: $p = 0.86$, 14 日間: $p = 0.12$, partial $\eta^2 = 0.018$)．線維化は，2 日間・14 日間モデルともに交互作用を認めなかった (2 日間: $p = 0.45$, 14 日間: $p = 0.44$)．

LC3-II のタンパク発現量は，2 日間・14 日間モデルともに交互作用を認めなかった (2 日間: $p = 0.92$, 14 日間: $p = 0.30$)．p62 のタンパク発現量は，2 日間・14 日間モデルともに交互作用を認め，いずれも効果量は大きいと判定された (2 日間: $p = 0.001$, partial $\eta^2 = 0.25$, 14 日間: $p = 0.039$, partial $\eta^2 = 0.20$)．事後検定では，2 日間モデルで AMI+unloading 群は non-AMI+unloading 群より有意に低値であったが，non-AMI 群と AMI 群の間には有意差を認めなかった．一方，14 日間モデルでは AMI 群は non-AMI 群より有意に高値であったが，non-AMI+unloading 群と AMI 群+unloading 群の間には有意差を認めなかった．つまり，急性期，亜急性期ともに左室 unloading は AMI 後のオートファジー活性の減弱を抑制していることが示唆された．

Atrogin1 の遺伝子発現量は，2 日間・14 日間モデルともに交互作用を認めなかった (2 日間: $p = 0.29$, 14 日間: $p = 0.34$)．*MuRF1* の遺伝子発現量は，2 日間・14 日間モデルともに交互作用を認めなかったが，14 日間モデルでは効果量は中程度と判定された (2 日間: $p = 0.63$, 14 日間: $p = 0.10$, partial $\eta^2 = 0.11$)．

【考察】

既報では，AMI 後にオートファジー活性が低下し，オートファジー活性剤の使用により心機能障害やリモデリングを抑制すると報告されている．しかし，左室 unloading によるオートファジー活性の変化については不明である．

本研究では，AMI 後に左室 unloading を行うことで，オートファジー活性の低下を抑制し，心機能パラメーターを改善させる傾向を認めた．つまり，左室 unloading により AMI 後のオートファジー活性の低下を抑制することが，心機能の保持に関与している可能性が示唆された．薬剤投与などによりオートファジー活性をさらに高めた場合に，心機能のさらなる改善を得られるかどうかを含め，今後検討が必要である．

【結論】

ラットを用いた AMI モデルにおいて，異所性心肺移植による左室 unloading は，亜急性期において AMI 後の心機能の増悪を抑制する傾向が認められた．その機序として，心筋におけるオートファジー活性の改善が関与している可能性が示唆された．本研究は，AMI 後の心原性ショックに対して経皮的左室補助装置を使用時に，オートファジー活性を制御することで心機能のさらなる改善が期待され，今後の治療戦略の検討につながる可能性がある．