



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_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 東 亮 太

主査 教 授 安 斉 俊 久
審査担当者 副査 准教授 武 田 充 人
副査 准教授 北 條 慎 太 郎

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)

急性心筋梗塞（AMI）後の心原性ショックに対し、経皮的左室補助装置（インペラ）が使用され、左室負荷軽減（unloading）を行いつつ全身への送血が可能となった。しかし、重症例や長期間の左室 unloading の影響や、ユビキチン・プロテアソーム系（UPS）やオートファジーとの関連は不明である。本研究ではラットの異所性心肺移植モデルを用い、AMI 後の左室 unloading は AMI 後の心機能低下を抑制する傾向が認められ、機序として心筋の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。この研究結果は、AMI 後のショックに対してインペラを使用時に、オートファジー活性の制御により心機能のさらなる改善が期待され、治療戦略の検討につながる可能性がある。

審査にあたり、まず副査の武田准教授から、異所性心肺移植モデルは頻用される再現性のあるモデルなのか、またインペラとの相違点は何かとの質問があった。申請者は、このモデルは 1969 年に報告されて以来多用されているが、インペラと異なり左室に再負荷を行う事は困難であると回答した。また、unloading によりオートファジーは活性化すると考えていたが、今回 non-AMI モデルに unloading を行うと p62 が増加しオートファジーは抑制されており、その点の解釈について質問があった。申請者は、正常心臓では unloading により心臓が萎縮し、その代償性の反応でオートファジーが低下するのではないかと考えていると回答した。また、今回の研究は実臨床でのインペラの使用において、どのように繋がると考えているかと質問があった。申請者は、オートファジーを調整することで早期の心機能回復を促し、インペラの早期離脱により、インペラ自体の合併症も回避され生命予後の改善に寄与すると考えていると回答した。

次に副査の北條准教授より、AMI に対する unloading の効果の検討には、AMI 群と AMI + unloading 群の比較が必要と考えるが、その比較を行わなかったのは何故かという質問があった。申請者は、移植した心臓としていない心臓では条件が異なるため、今回は両者の直接比較は行わなかったと回答した。また、unloading により p62 は上昇しているにも関わらず LC3-II が上昇していないのは何故かという質問があった。申請者は、AMI に unloading を行うことでオートファジーフラックスの抑制を減弱しており、少なからずオートファゴソームが分解される方向へ傾き LC3-II は上昇しなかった可能性があるという回答

した。また、AMPKの上昇はエネルギーが枯渇化したためかという質問があった。申請者は、2日間モデルにおける unloading での上昇は、手術の影響の可能性も考えられると回答した。また、蛋白合成の点で mTOR も重要であるが、検討したかという質問があった。申請者は、今回は検討しておらず、今後の検討課題であると回答した。また、今回の研究でのオートファジーと UPS のクロストークに関してはどう解釈しているかと質問があった。申請者は、UPS よりもオートファジーの方が unloading に対する応答に寄与している可能性もあるが、今後他の UPS 関連蛋白発現も検討したいと回答した。また、unloading により心筋細胞サイズが縮小しているが、病的な萎縮ではないのかという質問があった。申請者は、AMI 後の unloading では萎縮まで至らず、心機能の増悪も抑制したため病的意義はないと考えているが、さらに長期間の検討が必要であると回答した。

次いで主査の安斉教授より、胸腔内と腹腔内の心臓では心エコー検査において条件に違いがあるが、どう解釈するかという質問があった。申請者は、心エコーでの心機能評価では負荷条件が全く異なるため心臓の大きさの参考値とし、今回の研究ではランゲンドルフ下の心機能を重視した回答した。また、unloading モデルでは心停止があり、その影響はどう考えるかという質問があった。申請者は、既報では心停止時間が 40 分以内だと心機能に影響はないとされており、今回の研究では心停止時間は 35 分以内のため評価に影響はないと判断したと回答した。また、unloading により心筋線維化の増加を認めたが、今回のモデル特有の現象なのかという質問があった。申請者は、既報で complete, partial unloading モデル共に心筋線維化を認めたと報告されているが機序は不明であり、今後の検討課題であると回答した。また、除神経にどのような影響があるかとの質問があった。申請者は、既報では除神経により徐脈になり心機能評価には注意が必要と報告されているが、今回の研究では心拍数に差を認めず、除神経の影響は少ないと考えていると回答した。最後に、今後オートファジー活性化剤の使用に関する質問があった。申請者は、我々の実験室ではこれまでトレハロースによるオートファジー活性化を検討してきたので、今回のモデルでもトレハロースによるオートファジーや心機能変化について検討を行なっていく予定であると回答した。

この論文は、ラットの異所性心肺移植モデルを用いて、AMI 後の左室 unloading が心筋オートファジー活性の改善を介して、心機能低下を抑制する可能性を明らかにしたものであり、今後、心原性ショックを合併した AMI に対して機械的補助循環を使用する際の新たな治療法の可能性を示唆した有意義な研究と考えられる。

審査委員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。