



Transplantation of cardiotrophin-1-expressing myoblasts to the left ventricular wall alleviates the transition from compensatory hypertrophy to congestive heart failure in Dah...

杜, 隆嗣

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2004-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲3047

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1003047>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 145 】

氏 名・(本 籍) 杜 隆 嗣 (中国)

博士の専攻分野の名称 博士(医学)

学 位 記 番 号 博い第1605号

学位授与の 要 件 学位規則第4条第1項該当

学位授与の 日 付 平成16年3月31日

【 学位論文題目 】

Transplantation of cardiotrophin-1 expressing
myoblasts to the left ventricular wall alleviates the
transition from compensatory hypertrophy to congestive
heart failure in Dahl salt-sensitive hypertensive rats
(左心室壁へのカルディオトロフィン-1 過剰発現骨格筋芽細胞移植
によりダール食塩感受性高血圧性ラットに おいて代償性心肥大から
うっ血性心不全への移行が抑制される)

審 査 委 員

主 査 教 授 大北 裕

教 授 秋田 穂束

教 授 上野 易弘

にて6週齢に比べ心筋細胞の横断面積は著明に大きくなるも、17週齢ではやや小さくなる傾向があった。17週齢においてMB群とSham群間での心筋細胞面積に有意な差は認めなかった。一方、同週齢においてMB+CT群では他の2群に比べ心筋細胞面積が約17%大きくなっていた。またMB+CT群にて、移植部位である左室自由壁側と非移植部位である中隔側を比較したところ、前者において心筋細胞面積が有意に大きいことより、分泌されたCT-1はパラクライン的に作用していることが推測された。

5. 神経体液性因子への影響

Sham群では心不全への進行に伴い血清中のAT IIおよびET-1濃度上昇が認められた。一方、細胞移植の2群ではその発現が有意に抑えられていた。さらにAT II発現はMB群に比べMB+CT群でより有意に抑制されていた。

6. CT-1による骨格筋芽細胞の生存効果

CT-1遺伝子を導入したC2C12細胞は、血清存在下では有意な差はなかったが、非導入細胞より増殖速度が速くなる傾向を示した。一方、血清非存在下では、非導入細胞では細胞数の減少を示したが、CT-1遺伝子導入細胞ではむしろ細胞数の増加傾向を示した。

（考察）

自家骨格筋芽細胞移植療法により、高血圧性心不全モデルであるDSラットで代償性心肥大から心不全への移行が抑制されることが示された。さらにCT-1遺伝子導入の併用によりその効果が増強されることがわかった。骨格筋芽細胞移植による心機能保持効果の正確な機序については不明であるが、移植細胞のガードリング効果によりwall stressが低下し、局所でのAT II及びET-1などの神経体液性因子の発現亢進が抑制され、心室リモデリングが抑えられた結果ではないかと推測する。一方、宿主心筋細胞との電気機械的同調については現時点では否定的な報告が多いが、移植細胞自身が収縮に関与している可能性もある。CT-1併用効果の機序については、細胞移植自体の効果に加えて、CT-1がパラクライン的に移植細胞近隣の心筋細胞を肥大させることによりwall stressをさらに低下させたためと考える。さらにCT-1がin vitroにおいて骨格筋芽細胞に対し細胞保護的に働くことより、移植細胞の定着率の向上にも関与している可能性がある。

（まとめ）

本研究より、自家骨格筋芽細胞移植療法が虚血性心不全のみならず、非虚血性心不全にも有用であると考えられた。さらに骨格筋芽細胞移植療法とCT-1遺伝子導入の併用は心不全治療法に有望であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

受付番号	甲第1606号	氏名	杜 隆嗣
論文題目	Transplantation of cardiotrophin-1 expressing myoblasts to the left ventricular wall alleviates the transition from compensatory hypertrophy to congestive heart failure in Dahl salt-sensitive hypertensive rats 左心室壁へのカルディオトロフィン-1過剰発現骨格筋芽細胞移植によりダール食塩感受性高血圧性ラットにおいて代償性心肥大からうつ血性心不全への移行が抑制される		
審査委員	主 査	大 地 裕	
	副 査	秋 田 利 重	
	副 査	上 野 易 弘	
審査終了日	平成 16 年 3 月 11 日		

（要旨は1,000字～2,000字程度）

(目的) 近年、虚血性心不全における自家骨格筋芽細胞移植療法の有効性が報告されている。本研究では非虚血性心不全に対する同療法の有効性を評価する目的で、高血圧性心不全モデルである Dahl 食塩感受性高血圧ラットを用い検討を行った。一方、Cardiotrophin-1 (CT-1) は培養心筋細胞において肥大を促進するとともに、細胞保護的に作用する。われわれはさらに同モデルに対し、レトロウィルスを用いて CT-1 を遺伝子導入した骨格筋芽細胞を移植した場合の効果について検討した。

(方法) Dahl 食塩感受性高血圧ラットに 6 週齢より 8% 高食塩食負荷を開始した。11 週齢において心エコーにて求心性心肥大を呈していることを確認後、左室自由壁に 10^5 個の CT-1 遺伝子導入した自家骨格筋芽細胞 (MB+CT 群、 $n=8$)、自家骨格筋芽細胞単独 (MB 群、 $n=11$) または PBS (Sham 群、 $n=6$) を計 10 ケ所にわけて直接注射した。収縮不全を呈する 17 週齢 (移植 6 週後) に心エコーおよび左室圧測定により心機能を評価した。

(結果) 細胞移植を施行した群ではともに Sham 群に比し有意に心機能は保たれていたが、MB+CT 群では MB 群に比べその程度がより効率的であった (LVEDD: sham 7.1 ± 0.1 MB 6.5 ± 0.2 MB+CT 6.2 ± 0.1 mm, %FS: sham 32.1 ± 1.4 MB 38.5 ± 1.5 MB+CT 43.2 ± 0.8)。血行動態上も同様の結果が得られた (dP/dt max: Sham 887.8 ± 85.2 MB 1252 ± 35 MB+CT 1849 ± 168 mmHg/s, LVEDP: Sham 14.0 ± 2.9 MB 6.9 ± 2.3 MB+CT 6.8 ± 1.1 mmHg)。CT-1 の宿主側の心筋細胞への効果を評価するため、同週齢において組織学的に検討したところ、MB+CT 群では他の 2 群に比べ心筋細胞の横断面積が約 17% 大きくなっていた。一方、同モデルでは心不全への進行に renin-angiotensin および endothelin (ET) system の関与が報告されているが、細胞移植により心不全進行に伴う Angiotensin II (Ang II) 及び ET-1 の血清濃度上昇が有意に抑えられていた。Ang II に関しては MB 群に比べ MB+CT 群でより有意にその活性化が抑制されていた。また CT-1 の移植細胞自身への効果について C2C12 骨格筋芽細胞を用いて in vitro で検討した。血清非存在下では C2C12 細胞は細胞数の減少を示したが、同細胞にレトロウィルスを用いて CT-1 を遺伝子導入したところ、むしろ増殖傾向を示した。

(考察) 自家骨格筋芽細胞移植療法により、Dahl 食塩感受性高血圧ラット収縮不全モデルにおいて代償性心肥大から心不全への移行が抑制されることが示された。さらに CT-1 遺伝子導入の併用によりその効果が増強されることがわかった。そのメカニズムについて細胞移植自体の効果に加えて CT-1 が移植細胞近隣の心筋細胞を肥大させることにより wall stress が低下し、局所での Ang II 及び ET-1 などの神経体液性因子の発現亢進が抑制され、心室リモデリングが抑えられたのではと推測している。さらに CT-1 が in vitro において骨格筋芽細胞に対し細胞保護的に働くことより、移植細胞の定着率の向上にも関与している可能性が示唆された。

本研究は自家骨格筋芽細胞移植療法について研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった Dahl 食塩感受性高血圧ラット収縮不全モデルにおいて代償性心肥大から心不全への移行が抑制され、さらに CT-1 遺伝子導入の併用によりその効果が増強されることについ

て重要な知見を得た物として価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。