

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Manipulation of beta-adrenergic receptor in pressure-overloaded murine hearts
mimics adverse and reverse cardiac remodeling
(圧負荷および β 受容体刺激を用いたマウスにおける
新規非代償性不全心移行モデルの確立)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学 専攻 器官・代謝制御 系
循環器病学（指導教授 石原 正治）
氏名 西村 晃一

【背景と研究目的】マウスにおける心不全モデルの一つとして、横行大動脈縮窄手術(TAC)によって機械的圧負荷を加える方法が従来用いられてきた。しかしながら従来の圧負荷モデルでは非代償性不全心への移行には術後長期間が必要であること、また圧負荷肥大心期と非代償期を明瞭に区別することが困難なことに加え、不全心への移行の再現性が低いという問題点も存在していた。心不全増悪において過度の交感神経緊張が病態の悪循環形成に大きな役割を果たしていることが報告されており、TACで生じる圧負荷による肥大心期に、 β 受容体作動薬であるイソプロテレノール(ISO)を投与することにより、圧負荷肥大心から非代償性不全心への移行が再現できると考え、本研究ではマウスにおける新たな非代償性不全心移行モデルの確立を目的とした。

【方法・結果】TACによる圧負荷肥大心モデルを作成し、TAC2週間後より ISO 3.0mg/kg/day を7日間持続投与することにより非代償性不全心モデルが作成できることが確認された。次に TAC の最適期間を決定するため、1、2、3 週間の 3 群で比較を行うと、非代償性不全心に移行する割合は順に 44.4%、60.0%、91.7% であった。更に TAC3 週間後に投与する ISO の最適用量を決定するために ISO : 1、3、10mg/kg/day の 3 群で比較を行うと、非代償性不全心へ移行する割合は順に 37.5%、83.3%、100% であった。しかし 10mg/kg/day 群では他 2 群と比較して有意に血圧が上昇した。これらの結果より、非代償性不全心に移行するモデルとして、TAC3 週間後に ISO : 3 mg/kg/day で 7 日間投与することが最適であると判明した。また本モデルでは ISO 投与の中止 7 週後には、LVFS が圧負荷肥大心と同等のレベルまで改善し、左室リバースリモデリングを呈した。次に RNA-Seq で非代償性不全心移行に関わる遺伝子プロファイルの解析を行うと、非代償性不全心を呈したモデルの左室心筋組織では Fbn1、C1qtnf6、Lox12 等、線維化に関連した遺伝子の発現が亢進、Uqcrc1、Ndufs3、Idh2 等、ミトコンドリア機能に関連した遺伝子の発現が低下していた。また ISO 中断後に左室リバースリモデリングを呈したマウスの左室心筋組織では PCA 解析を行うとその遺伝子プロファイルは圧負荷肥大心モデルのそれと類似していた。

【結語】圧負荷肥大心において β 受容体刺激を操作することにより、再現性を持って非代償性不全心移行、左室リバースリモデリングを呈するモデルの作成が可能であった。