

令和 4年 2月

掘江弘夢 学位論文審査要旨

主 査 加 藤 雅 彦
副主査 西 村 元 延
同 山 本 一 博

主論文

α 1-Adrenergic receptor mediates adipose-derived stem cell sheet-induced protection against chronic heart failure after myocardial infarction in rats

(α 1-アドレナリン受容体を介した脂肪由来幹細胞シートによるラット心筋梗塞後の慢性心不全に対する予防効果について)

(著者：掘江弘夢、久留一郎、倉田康孝、山本康孝、野津智美、足立真彩、李佩俐、桑原政成、坂口琢紀、衣笠良治、三明淳一郎、木場智史、経遠智一、白吉安昭、二宮治明、伊藤慎、北風政史、山本一博、吉川泰司、西村元延)

令和4年 Hypertension Research 45巻 283頁～291頁

参考論文

1. Esml and Stc1 as angiogenic factors responsible for protective actions of adipose-derived stem cell sheets on chronic heart failure after rat myocardial infarction

(ラット心筋梗塞後慢性心不全に対する脂肪幹細胞シートについてEsml及びStc1の血管新生因子としての働き)

(著者：渡邊莉比、掘江弘夢、倉田康孝、井上由美子、野津智美、脇水孝之、足立真彩、山本堅志郎、森川久未、桑原政成、坂口琢紀、森崎隆幸、三明淳一郎、西村元延、経遠智一、白吉安昭、伊藤慎、北風政史、二宮治明、山本一博、久留一郎)

令和3年 Circulation Journal 85巻 657頁～666頁

学位論文要旨

α 1-Adrenergic receptor mediates adipose-derived stem cell sheet-induced protection against chronic heart failure after myocardial infarction in rats

(α 1-アドレナリン受容体を介した脂肪由来幹細胞シートによるラット心筋梗塞後の慢性心不全に対する予防効果について)

背景

重症心不全に対する再生医療である細胞シート療法は、特に心臓移植非適応患者に対する新しい治療法として注目されている。脂肪由来幹細胞 (Adipose tissue derived stem cell: ADSC) は細胞シート作成の為に有用な細胞ソースとして期待されており、著者らはラット心不全モデルを用いてADSCシート (ADSCs) の心機能改善効果を示してきた。さらに先行実験においてADSCs移植後のラット心の遺伝子発現を検討し、 α 1アドレナリン受容体 (α 1AR) の発現が誘導されており、これがVEGF分泌増加に関わっている可能性を見出した。

目的

ラット心不全モデルを用い、ADSCs貼付による心機能改善効果に α 1ARが関与していることを検討する。

方法

In vitro studyではADSCを通常培養したものと低酸素培養 (<2%O₂) したのから α 1ARの発現をRT-PCRにて解析した。またADSCに α 1刺激薬、 α 1遮断薬を投与し低酸素培養したのからVEGFなどの血管新生因子の発現をRT-PCRにて解析した。その他 α 1刺激薬、 α 1遮断薬を加え培養したADSCの上清をHUVEC細胞に投与し、疑似血管新生を比較するtube formation assayを行った。

動物実験には7-8週のwild typeラットを使用した。心筋梗塞モデルは前下行枝を結紮することで作成した。心筋梗塞のみを作成するcontrol MI群 (n=4)、心筋梗塞と同時にADSCシートを貼付するST群 (n=11)、doxazosinを内服させた上で心筋梗塞を作成、同時にADSCシートを貼付するST+Dox群 (n=7) の3つにグループ分けをし、各々の心機能等を検討した。心機能は心臓超音波を使用して心筋梗塞作成後2週間後、4週間後について LVDd/Ds (mm)、EF (%), FS (%) を測定し評価した。また心筋梗塞4週間後ラットを犠牲させた上で、心臓を摘

出、心臓の線維化および血管新生を組織学的検査により評価した。

結 果

低酸素環境下で α 1ARはその発現を増多させた。またADSCに α 1刺激薬を投与するとVEGFの発現は増多し、 α 1遮断を投与すればそれが抑制された。Tube formation assayでもこれと同様の結果となった。

動物実験において、LVDD/Dsについては3群間に明らかな有意差は認めなかった。EFに関してはcontrol MI群と比較してST群では改善を認めたが、ST+Dox群では一定の改善はあるものの、ST群と比較すると有意に改善率の低下を認めた(control MI; $35.5 \pm 5.9\%$ 、ST; $49.1 \pm 5.1\%$ 、ST+Dox; $39.7 \pm 6.8\%$ 、control MI vs ST; $p < 0.01$ 、control MI vs ST+Dox; $p < 0.05$)。また組織学的検査において、梗塞境界部の線維化部分が占める面積率についても同様の結果となった(control MI; $32.8 \pm 5.4\%$ 、ST; $22.4 \pm 6.5\%$ 、ST+Dox; $28.6 \pm 3.3\%$ 、control MI vs ST; $p < 0.05$)。

結 論

ADSCシートによる血管新生作用の一部は α 1ARを介することが示唆された