




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 477 号	氏 名	久米 治
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	横井 功	
	副査氏名	加島 健司	
	副査氏名	松尾 哲孝	
論文題目			
<p>Pioglitazone attenuates inflammatory atrial fibrosis and vulnerability to atrial fibrillation induced by pressure overload in rats. (ピオグリタゾン)は圧負荷によって誘発される炎症性の心房線維化と心房細動基質の形成を抑制する)</p>			
論文掲載雑誌名			
Heart Rhythm 8: 278-285. 2011.			
論文要旨			
<p>心房細動 (AF) 基質の形成には、心房間質の線維化を主体とした構造的リモデリングが関与するが、腹部大動脈縮窄術 (AAC) 圧負荷ラットの心房は線維化するために AF モデルとして使用される。ACC による心房の線維化には炎症反応が関与するため、抗炎症作用を持つピオグリタゾン (PIO) を投与して AAC ラットの心房線維化と AF に対する影響を調べた。</p> <p>6 週齢の雄性 SD ラットに、通常餌または PIO (3.0mg/kg/day) 混和餌を与え、3 日目に AAC または Sham 手術を施して飼育した。4 週間後左房の monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)、transforming growth factor-β 1 (TGF-β 1)、α-smooth muscle actin (αSMA) の発現を western blot 法で、atrial natriuretic peptide (ANP) と collagen type I の mRNA 発現を real-time RT-PCR 法で、matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) の発現を gelatin zymography 法で、左房線維化を Sirius-Red 染色により定量した。また、Langendorff 環流装置を用いて心房有効不応期 (ERP)、心房間伝導時間 (IACT) を測定し、AF 誘発試験を行った。</p> <p>AAC で血中 CRP が増加した。左房では MCP-1、TGF-β 1、αSMA、ANP と collagen type I の mRNA 及び MMP-9 の発現が亢進し、左房線維化を促進したが、PIO はこれらの変化を抑制した。また、AAC による IACT の延長や AAC 群で誘発される AF も PIO により抑制された。</p> <p>本研究の結果より、圧負荷モデルにおける心房では炎症や線維化に関わる MCP-1、TGF-β 1、αSMA の発現が増加し、炎症により血中 CRP が増加する。ANP 増加は心房の肥大を示し、心房間質のリモデリングに関わる MMP-9 活性も増加している。このため、心房間質は線維化して IACT の延長などを来すために AF 基質が形成されるが、PIO により炎症反応を抑制すると AAC による上記の変化は全て抑制されて AF 基質は形成されないことを示唆している。</p> <p>本研究は、圧負荷による心房線維化や AF 基質の形成には MCP-1 による炎症反応が関与することを示した初めての報告である。これは炎症反応抑制剤により AF 基質の形成が抑えられることを示唆し、AF 予防法の開発に新しい方向性を示す研究である。このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 久米 治

論 文 題 目

Pioglitazone attenuates inflammatory atrial fibrosis and vulnerability to atrial fibrillation induced by pressure overload in rats.

(ピオグリタゾン)は圧負荷によって誘発される炎症性の心房線維化と心房細動基質の形成を抑制する

要 旨

【緒言】

心房細動 (AF) 基質の形成には、心房間質の線維化を主体とした構造的リモデリングが関与している。腹部大動脈縮窄術 (AAC) による圧負荷モデルラットでは心房の線維化が起きることが知られ、その過程には炎症反応の関与が示唆されているが、これを AF モデルとして使用した研究はほとんどない。一方、peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) 作動薬であるピオグリタゾン (PIO) は抗炎症作用を持つが、心房線維化に対する作用については十分な検討がされていない。そこで我々は PIO が圧負荷モデルラットの心房線維化と心房細動を抑えることができるか検証した。

【方法】

1) 6週齢の雄性 SD ラットに、通常餌または PIO (3.0mg/kg/day) 混和餌を与え、3日目に AAC または Sham 手術を施して4週間飼育した。2) 心臓を摘出し、左房の monocyte chemoattractant protein (MCP) -1、transforming growth factor (TGF) - β 1、 α -smooth muscle actin (α SMA) などの、炎症や線維化に関わるタンパク質の発現を western blot 法で定量した。3) 左房の atrial natriuretic

peptide (ANP)、collagen type I mRNA の発現を real-time RT-PCR で定量した。4) 心房間質のリモデリングに関わる matrix metalloproteinase (MMP) -9 の発現を gelatin zymography を用いて定量した。5) Sirius-Red 染色により左房線維化を定量した。6) Langendorff 装置を用いて電気生理学的検査を行い、心房有効不応期 (ERP)、心房間伝導時間 (IACT) を測定し、AF 誘発試験を行った。

【結果】

1) AAC により左房における MCP-1、TGF β 1、 α SMA の発現が亢進し、PIO はこれらを抑制した。2) AAC は左房における ANP と collagen type I mRNA の発現を亢進させ、PIO はこれらを抑制した。3) AAC は MMP-9 の発現を促し、PIO はこれを抑えた。4) AAC は左房線維化を促進し、PIO はこれを抑制した。5) AAC により両心房での ERP は変化しなかったが、IACT は有意に延長し、PIO はこれを抑制した。また、AAC 群では 8 例全てに AF が誘発されたのに対し、PIO はこれを 8 例中 2 例にまで抑えた。

【考察】

本研究は圧負荷モデルにおける心房の線維化に MCP-1 が関与することを示した初めての報告である。この AAC による圧負荷モデルは、高血圧症例における心臓の構造的リモデリングを良く表している。また、AF 患者の心房には MCP-1 が多く発現しているという報告があり、今回のモデルにおける心房線維化および心房細動基質の形成は、実際の高血圧患者に発症する AF の病態により近いと考えられる。

【結語】

圧負荷による心房線維化、心房細動基質の形成には MCP-1 による炎症反応が関与することが示唆された。そして PIO は、この炎症反応を抑えることによって心房の線維化を抑制していると考えられた。