

学 位 論 文 要 旨

氏名 近藤 秀和

論 文 題 目

Splenectomy exacerbates atrial inflammatory fibrosis and vulnerability to atrial fibrillation induced by pressure-overload in rats: possible role of spleen-derived interleukin-10

(脾摘はラット圧負荷モデルにおける心房の炎症性繊維化及び心房細動受攻性の亢進を増悪させる：脾臓由来 IL-10 の可能性)

要 旨

背景: 脾臓は心筋梗塞による心臓リモデリングにおいて重要な役割を担っていることがわかっている。

しかしながら圧負荷による心房の炎症・線維化における役割は不明である。

目的: 脾臓摘出が圧負荷誘発性の炎症・線維化を増悪させると仮説をたて検証を行った。

方法: 6週齢の雄SDラットを Sham+Sham 群、Sham+SPX、腹部大動脈縮窄術 (AAC)+Sham 群、

AAC+SPX 群に分け 2、4、14、28 日目に心房の炎症・線維化、心房細動誘発率等を評価した。

結果: 4日目の時点で AAC によって脾臓、血中、左房組織における IL-10 レベルは上昇し、血中及び左




房組織の IL-10 レベルは脾摘によって低下した。さらに圧負荷による左房への M2 マクロファージの誘

導も脾摘によって抑制された。28日目には、圧負荷によって誘発された左房間質の線維化は脾摘により

増悪した。心臓電気生理検査では、圧負荷誘発性の心房間伝導時間延長及び心房細動持続時間が脾摘に

より増悪した。また、圧負荷による左房への総マクロファージ浸潤数は2日目の時点では脾摘で抑制さ

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第550号	氏名	近藤秀和
審査委員会委員		主査氏名	穴井博文 
		副査氏名	小林隆志 
		副査氏名	白石憲男 
<p>論文題目 Splenectomy exacerbates atrial inflammatory fibrosis and vulnerability to atrial fibrillation induced by pressure-overload in rats: possible role of spleen-derived interleukin-10. (脾摘はラット圧負荷モデルにおける心房の炎症性繊維化及び心房細動受攻性の亢進を増悪させる：脾臓由来 IL-10 の可能性について)</p> <p>論文掲載雑誌名 Heart Rhythm</p> <p>論文要旨 【背景と目的】心房細動は不整脈の中での高頻度に認められ、血栓塞栓症や心不全などの重大な合併症を引き起こし臨床上也問題である。その成因に心筋の炎症性線維化が関与していることが知られている。一方で脾臓は心筋梗塞後などの心臓リモデリングにおいて重要な役割を担っていることがわかっている。著者は、脾臓のこのような心筋に対する抗炎症性作用機能と高血圧負荷による心房の炎症・線維化における関わりに着目し、脾臓摘出が圧負荷誘発性の炎症・線維化を増悪させると仮説をたて、検証を行った。 【方法】6週齢の雄SDラットをコントロール群、脾摘のみ施行群、腹部大動脈縮窄術（圧負荷）のみ施行群、脾摘及び腹部大動脈縮窄術施行群及び、脾摘及び腹部大動脈縮窄術施行群+IL-10投与群の5群間で血中炎症反応性物質、心房の炎症・線維化、心房細動誘発率等を評価した。 【結果】4日目の時点で腹部大動脈縮窄術によって脾臓、血中、左房組織におけるIL-10レベルは上昇し、血中及び左房組織のIL-10レベルは脾摘によって低下した。さらに圧負荷による左房へのM2マクロファージの誘導も脾摘によって抑制された。28日目には、圧負荷によって誘発された左房間質の線維化は脾摘により増悪した。心臓電気生理検査では、圧負荷誘発性の心房間伝導時間延長及び心房細動持続時間が脾摘により増悪し、心房細動誘発率は脾摘により増悪傾向を示した。また、圧負荷による左房への総マクロファージ浸潤数は2日目の時点では脾摘で抑制される傾向にあったが4日目から14日目の間に逆転し、28日目には有意に増加していた。IL-10の全身投与は、脾摘によって増悪した圧負荷誘発性炎症・線維化を有意に抑制した。 【結論】脾摘は圧負荷誘発性の心筋の炎症・線維化、心房細動受攻性亢進を増悪させることが示唆された。これは脾臓由来IL-10の枯渇が原因と考えられた。</p> <p>本研究は、臨床頻度が高く、合併症など問題となる心房細動の成因の一つである心筋の炎症性線維化と、脾臓の抗炎症性機能の関連に着目し、脾臓摘出が圧負荷誘導性の心筋の炎症、線維化および心房細動受攻性亢進を増悪させることを実証し、脾臓由来IL-10の枯渇が原因であるとの機序を起の明確にした。今後、不整脈、心筋梗塞、心筋炎などによる心不全の治療および予防におおいに寄与する可能性を持つと考えられる。 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>			

最終試験
の結果の要旨
~~学力の確認~~

審査区分 (課)・論	第550号	氏名	近藤 秀和
審査委員会委員	主査氏名	穴井 博文	(穴井)
	副査氏名	小林 隆志	(小林)
	副査氏名	白石 憲男	(白石)
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 大動脈縮窄の程度はどのように決めたのですか？腎動脈以下、下半身虚血の影響はないのですか？ 2. 腎血流低下により高血圧となるのですか、大動脈圧が単に上昇し高血圧になるのでしょうか？ 3. 腹部大動脈縮窄術 (AAC) によって脾臓から IL-10 が誘導される分子機序を説明してください。 4. AAC によって脾臓から誘導される IL-10 は、B 細胞が産生していると考えていますか、それとも M2 マクロファージなどが産生していると考えていますか？ 5. AAC によって誘導される左房間質の線維化は、TGF-β によって誘導されると考えられますか？ 6. TGF-β と IL-10 は相乗的に抗炎症作用を示しますが、AAC による線維化では IL-10 が TGF-β の効果を抑制しています。このような現象は他にも報告されていますか？ 7. AAC+SPX 4 日目に左房に浸潤するマクロファージは、IL-10 の投与によって抑制されますが、このとき減少するのは主として M1 マクロファージだと考えられますか？また、IL-10 は M1 マクロファージへの分化を抑制していると考えられますか？ 8. 心筋梗塞などの心疾患患者において血中 IL-10 濃度を測定したという報告が過去にありますか？ 9. 大動脈縮窄術で、どのくらいの心房内圧の上昇が得られますか？その上昇は、臨床的に容認できる圧と考えてよろしいですか？ 10. 摘脾することにより血行動態が変化し、その結果、心房内圧に影響を与えることはありませんか？ 11. 本研究では、心房内圧上昇モデルを用いて摘脾の影響を IL-10 の観点から検討したのですが、脾摘していない生体の心房内圧上昇に際して IL-10 の生物学的役割は、どのようなものだとお考えですか？ 12. IL-10 の付加試験において、その投与量はどのようにして決定したのですか？ 13. 脾摘による IL-10 の誘導の低下があることは歴然としてはいるのですが、腎動脈血流の減少や下肢虚血など、TNF-α、IL-10 を誘導する他の機序の働きが関与していないのですか？ 14. 臨床上心筋梗塞や、DCM や心筋炎に LVAD を装着した場合、2 か月から半年ぐらいかけて心臓の remodeling が起こるとされていますが、ラットの実験では 28 日間で remodeling がほぼ完成していると考えてよいのでしょうか。組織所見はまだ途中の状態なのでしょうか？ 15. 今回の研究結果に基づいて、どのように研究を発展させたいとお考えですか？ 16. IL-10 は心房細動の治療薬になり得ると考えられますか？臨床応用には、どのような工夫が必要だと考えられますか？ <p>これらの質問に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。