

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

論 文 提 出 者 氏 名	論 文 審 査 担 当 者
佐々木智康	主 査 教 授 石 坂 信 和 副 査 教 授 花 房 俊 昭 副 査 教 授 浮 村 聡 副 査 教 授 近 藤 敬 一 郎
主論文題名 糖尿病マウス左心室肥大モデルを用いた圧負荷左心室リモデリング過程における糖尿病の影響 (Diabetic hearts fail to compensate for pressure overload in a mouse model of transverse aortic constriction)	
学 位 論 文 内 容 の 要 旨	
《背 景》 近年、生活習慣病である糖尿病患者の増加に伴い、糖尿病合併心疾患患者は増加している。糖尿病に冠動脈病変や腎臓などの臓器障害が合併し、それらが生命予後を左右する危険因子であることが知られている。しかし、冠動脈病変が存在しない状態においても糖尿病が様々な心負荷下で心障害を惹起するが、その機序については不明な点も多い。今回、糖尿病マウス左心室肥大モデルを用いて、圧負荷による左心室リモデリング過程における糖尿病の影響を検討した。 《方 法》 野生型マウス (C57BL) およびその同種同系糖尿病発症マウス (Akita) を使用し、それらの大動脈弓部を外科的に狭窄させ、圧負荷による左心室肥大の誘導を行った (transverse aortic constriction ; TAC)。Akita は、C57BL を起源とし、マウスインスリン遺伝子の変異によりプロインスリンからインスリンへの成熟過程	

に障害が生じ、それにより膵β細胞の機能異常が生じることで糖尿病を発症する非肥満・Ⅱ型糖尿病マウスである。TAC 後 4 週目まで経時的に、心臓超音波検査により左室乳頭筋レベルにおける 2D をガイドとした短軸断面 M モード像で左室短軸径短縮率 (left ventricle fractional shortening; LVFS)、左室壁厚 (left ventricle wall thickness; LVWT) および左室拡張末期径 (left ventricle end-diastolic dimension; LVDd) を計測した。その後犠牲死させ心臓を摘出し、組織学的検査 (hematoxylin-eosin [HE]染色、picrosirius red [PSR]染色、oil red O [ORO]染色) を加え、HE 染色では、計測ソフトを用いて微小血管数/心筋細胞数比を測定し、PSR 染色では、同じく計測ソフトを用いて左室短軸 (乳頭筋レベル) の線維化面積率を測定した。また、ORO 染色では細胞内脂肪沈着を評価し、それらを両者で比較した。

《結 果》

TAC 前を 100%とした場合の変化 (100 分率) で比較したところ、TAC 後 4 週目で野生型マウスでは LVFS 変化が $87\pm 7\%$ と軽度な減少に止まったが、糖尿病マウスでは 2 週目以降大きく減少し、4 週目では $67\pm 5\%$ と野生型マウスと比較し有意に低下した ($p<0.05$)。LVDd 変化は、TAC 後 4 週目で糖尿病マウスの方が野生型マウスと比較し増大傾向にあったものの、両者に有意差は認めなかった。LVWT 変化は、野生型マウスでは TAC 後 4 週目で $151\pm 16\%$ に増大したのに対し、糖尿病マウスでは 2 週目以降は心肥大の進行はなく、4 週目で $129\pm 11\%$ の増大と野生型マウスと比較し有意に軽度であった ($p<0.05$)。HE 染色における微小血管数/心筋細胞数比は、野生型マウスが 0.70 ± 0.15 であり、糖尿病マウスが 0.64 ± 0.17 と、糖尿病マウスで野生型マウスと比較し低い傾向にあったものの、それらに有意差はなかった。また、PSR 染色における左室線維化面積率は、野生型マウス $2.0\pm 0.6\%$ に対し、糖尿病マウスでは $3.1\pm 0.6\%$ と有意に線維化が拡大していた ($p<0.05$)。ORO 染色では細胞内脂肪沈着に両者で有意差は認めなかった。

《考 察》

心臓への圧負荷は代償性肥大を惹起するが、一定の時期を超えると肥大の進行は停止し心機能低下に向かうと言われている。今回の我々の実験においても、TAC 後 2 週目までは肥大の進行とともに心機能は比較的保たれており、それ以後の 4 週目にかけて心機能の低下を認めた。一方で、糖尿病合併下では非合併下と比較し、壁肥厚の程度は有意に小さく心機能は有意に低下していた。また、組織学的評価では、糖尿病マウスでは野生型マウスに比較し TAC 後の心筋の線維化は有意に高度であった。その機序については、我々が調査した範囲では、野生型マウスと糖尿病マウスの間に微小血管数/心筋細胞数比に有意差がないため、従来考えられている糖尿病における血管新生低下に伴う冠循環障害以外の因子の関与が示唆された。また糖尿病における細胞内脂質代謝異常にも注目し、細胞内脂肪沈着も検討したが、糖尿病マウスと野生型マウスのいずれにおいても明らかな変化はなかった。

《結 語》

糖尿病合併の状態では非合併の状態に比較し、TAC 後の心筋線維化および心臓超音波検査における心機能低下を認めた。その機序としては、従来提唱されている冠循環・代謝異常のみならず、それ以外の因子の関与が示唆された。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲第 号	氏 名	佐々木智康
論文審査担当者		主査教授 石坂 信和	
		副査教授 花房 俊昭	
		副査教授 浮村 聡	
		副査教授 近藤 敬一郎	
主論文題名			
<p>糖尿病マウス左心室肥大モデルを用いた圧負荷左心室リモデリング過程における糖尿病の影響</p> <p>(Diabetic hearts fail to compensate for pressure overload in a mouse model of transverse aortic constriction)</p>			
論文審査結果の要旨			
<p>近年、生活習慣病である糖尿病患者の増加に伴い、糖尿病合併心疾患患者が増加している。また、糖尿病合併患者の心不全の発生率は、冠動脈病変の有無によらず非合併患者と比較して高く、糖尿病が心疾患を増悪させる危険因子の一つであると言われている。申請者は、糖尿病が心筋へ及ぼす影響を検討することを目的に、圧負荷による左心室リモデリング過程における糖尿病の影響を検討した。糖尿病合併下では非合併下と比較し、圧負荷による左心肥大は軽度であり、心機能はより低下し心筋線維化がより増強することを明らかにした。また、その機序としては、微小血管の増加の抑制は関与していないことを示唆した。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌)</p> <p>大阪医科大学雑誌 69(3): 42-49, 2010</p>			