

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591586

研究課題名(和文)脳血流への影響を加味した右心不全に対する治療法の確立

研究課題名(英文)Establishment of RV heart failure treatment associated brain blood flow

研究代表者

浦島 崇 (Urashima, Takashi)

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：20338875

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：右心不全モデルラットを用いて脳への形態的な変化を明らかにするために研究を行った。200g(仔)と400g(成獣)のSDラットに対して肺動脈絞扼術を施行。術後4週で電子顕微鏡を用いて脳ミトコンドリアの形態評価を行った。仔ラットの右心不全モデル全例で前頭部の神経細胞のミトコンドリアは膨化・崩壊の形態的異常を認めた。成獣ラットにおいても神経細胞ミトコンドリアの形態異常を認めた。心不全による酸素運搬の低下が原因と考えられた。仔ラットでは容易に神経細胞への影響を受けるため発達期の心不全への暴露は将来の発達に影響を及ぼす可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We performed to estimate the effect of RV heart failure in rats. A release of RV obstructive lesion is important to inhibit progress of fibrosis and brain mitochondrial damage. The progress of fibrosis, and mitochondrial dysfunction were inhibited by the amelioration of the cardiac function, but developed fibrosis was not restored. A PA debanding model might contribute to increased understanding molecular mechanism of the reversibility in heart failure.

研究分野：小児循環器学

キーワード：右心不全 肺動脈 ミトコンドリア

1. 研究開始当初の背景

人工心肺の技術、術後管理の向上に伴い新生児期～乳児期早期に重症の複雑心奇形の外科学的治療も積極的に施行されるようになってきた。これらの先天性心疾患患児の長期生命予後は改善したものの新生児に外科学的治療を必要とした先天性心疾患患児の40%に何らかの運動発達遅滞が出現したことが報告されている (Pediatric Int. 2007 49(4):468-71)。その原因として心不全に伴う心拍出量の低下に伴う脳血流の減少が考えられる。近年、先天性心疾患に対する治療は心機能の維持にのみ着目し生命予後を伸ばすことに目標が設定されていた。しかし成人とは異なり小児期の心不全治療には心機能の維持のみならずその発達段階にある脳への影響を十分に加味した心不全治療が必要である。脳への血流評価は BOLD 法による MRI を使用した計測が普及し臨床でも応用されている。本学では国内に先駆けて BOLD 法による脳血流の評価が可能な小動物用 micro MRI (Bruker 社) が導入されており脳・心臓の連関を加味した心不全治療の基礎研究が可能である。

2. 研究の目的

小児における心不全はファロー四徴症や右心室型単心室などの先天性心疾患に伴う右心不全が多いが、その治療は通常の左心不全に準じ右心室の特性を加味した右心不全に対する検討は過去にほとんど行われていない。また成長期の心不全を有する小児において、その成長発達への悪影響を避けるために脳血流を意識した治療が必要である。今回、外科学的に作成した肺動脈絞扼術右心不全モ

デルラットを用い各種抗心不全治療の作用を心臓への保護作用だけでなく脳への血流を加味した右心不全治療基準を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

右心不全モデルの作成 (肺動脈のモデルラットの作成); 200g (仔) と 400g (成獣) の SD ラットに対して人工呼吸管理下に開胸手術を行い、肺動脈絞扼術を施行。術後4週間に心エコー装置 (vivi8 12Mhz プロ-ブ) で心拍出量を計測し、心拍出量が 60ml/min 以下のものを心不全モデル成功例として、人工呼吸下に開胸を行い心拍動下でグルタールアルデヒドを左心室から注中し還流固定処置を行った。心停止後に全脳を摘出し脳前頭葉を分割後、すぐに液体窒素に保管した。その後電子顕微鏡での観察を行った。1匹に10個の神経細胞内に存在する全ミトコンドリア数と形態異常を呈したミトコンドリア数で評価を行った。

4. 研究成果

仔ラットの右心不全モデル全例で前頭部の神経細胞のミトコンドリアは膨化・崩壊の形態的異常を認めた (異常形態ミトコンドリア/前ミトコンドリア = 0.37 ± 0.16)。グリア細胞のミトコンドリアの形態は維持されていた。脳重量はコントロールと比較して有意な減少は認めなかった。成獣ラットにおいても神経細胞ミトコンドリアの形態異常を認めたミトコンドリア比は軽度であった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計5件)

(1) 圧負荷に伴う右室肥大と線維化が心機能に与える影響

浦島崇、森琢磨、伊藤怜司、河内貞貴、藤原優子、南沢享

第50回日本小児循環器学会総会 7月岡山

(2) Telmisartan improves RV function and hypertrophy by modulating processes of

fibrosis and autophagy in PA banded rat

Urashima T., Itohisa M., Mori T., Ito R.,

Kawachi S., Fujiwara M., Ida H.:

Association of European Pediatric

Cardiology annual meeting 2014, Helsinki

(3) Cardiac fibrosis impairs E-C coupling in hypertrophied cardiac papillary muscle induced by pressure overload.

Yoichiro Kusakari¹⁾, Takashi Urashima²⁾,

Ken Uesugi¹⁾, Satoshi Kurihara¹⁾, Susumu

Minamisawa¹⁾

Department of Cell Physiology¹⁾,

Department of Pediatrics²⁾, The Jikei

University School of Medicine.

International Society of Heart Research

2013, San Diego, USA. 2013.6

(4) Bisoprolol improves RV function and hypertrophy

via reducing fibrosis, and autophagy in PA banded rat

Urashima Takashi. (1), Itohisa M. (1),

Mori T. (1), Iijima S. (1), Ito R. (1),

Kawachi S. (1), Fujiwara M. (1),

Ogawa K. (1), Oishi K. (2), Ida H. (1)

Jikei University School of Medicine, 2.

Mount Sinai Hospital, NY

Pediatric Academy Society Annual Meeting

2013, Washington DC, USA. 2013.5

(5) Bisoprolol は肥大、線維化、autophagy を介して右心不全を改善する

浦島崇、糸久美紀、小川潔、森琢磨、伊藤怜司、河内貞貴、藤原優子

第49回日本小児循環器学会総会、7月東京

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

浦島 崇

東京慈恵会医科大学医学部 講師

研究者番号：20338875

(2)研究分担者

本郷 賢一

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：00256447

角田 亘

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：00453788

草刈 洋一郎

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：80338889

(3)連携研究者

()

研究者番号：