

令和 4 年 6 月 12 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2021

課題番号：17K10156

研究課題名（和文）成長期心不全におけるリバースリモデリングのメカニズムの解明

研究課題名（英文）Investigation into mechanism of reverse remodeling of children's heart

研究代表者

浦島 崇 (Urashima, Takashi)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

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）：姑息的手術として行われる肺動脈絞扼術は右室肥大を呈するがその可逆性に関する検討は過去にほとんどない。可溶性のbandを使用した肺動脈絞扼術モデルラットにより右室心筋のreverse remodelingの検討を行った。右室肥大、右心機能は共に絞扼の解除によって改善を認めた。肥大と異なり線維化は改善を認めず不可逆的な変化と考えられた。右心室のEFと線維化は強い相関関係にあり右心室EFが低下した時点では線維化が著明に進行していると考えられた。ラットでは血中ペリオスチンは心筋線維化との相関性が認められることが報告されており右心機能のバイオマーカーとして有用な可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

長期に及ぶ心筋への圧負荷は心筋の線維化を引き起こし、不可逆的な心筋への障害の原因となる。小児先天性心疾患の外科的治療のタイミングを決めるのは困難であることが多い。体格や年齢の発達を待つことよりも心筋が不可逆的な影響を受ける前に治療を行うことが将来の心機能の維持に重要である。また心機能の維持にはミトコンドリアが重要な役割を果たしておりその機能の維持を伸ばすことの出来る治療の立案が必要である。

研究成果の概要（英文）：Pulmonary artery banding, which is performed as a palliative operation, presents with right ventricular hypertrophy, but there have been few studies on its reversibility before. We investigated the reverse remodeling of the right ventricular myocardium using a pulmonary artery banding model rat by a soluble band. Both right ventricular hypertrophy and right heart function were improved by releasing the strangulation. Unlike hypertrophy, fibrosis did not show improvement and was considered to be an irreversible change. There was a strong correlation between EF in the right ventricle and fibrosis, and it was considered that fibrosis had progressed significantly when the EF in the right ventricle decreased. Blood periostin has been reported to correlate with myocardial fibrosis in rats and may be useful as a biomarker for right heart function.

研究分野：小児科

キーワード：右心不全 リバースリモデリング ラット

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心肥大は過度な運動・先天性心疾患などの圧負荷により生じる。心肥大が進行すると心室細動による突然死、また相対的な心筋虚血が生じ心不全へ進行することが知られている。過度な運動によって生じる心肥大はアスリート心臓と呼ばれ、ほとんどの場合は代償的リモデリングであり、運動の制限によって心肥大は改善する。しかし運動制限後も肥大が改善せず突然死を引き起こす例もあり一概に治療の必要がない無症候性疾患と言うことは出来ない。

また先天性心疾患も外科的・内科的治療法の選択肢の拡大、技術の向上により、生命予後は飛躍的に改善した。しかし治療前の状態により治療後も心肥大による心機能の低下が残存し、長期にわたり在宅酸素療法、血管拡張剤、抗血小板薬の内服を要することがあり成長期の児における社会性獲得の機会を減少させる要因となっている。

2. 研究の目的

様々なストレスに順応もしくは心機能の回復のための構造的変化をリバースリモデリングと呼ぶ。その定義は心機能に影響を与えるような心臓の構造、心筋細胞の変形、様々な生化学的や分子的な変化を改善したり進行を抑えたりすることと定義される。本研究は過度な負荷により生じた心肥大が、心不全を可能な限り残存させないようにリバースリモデリングするための治療法・血行動態の管理方法を立案するために施行する。

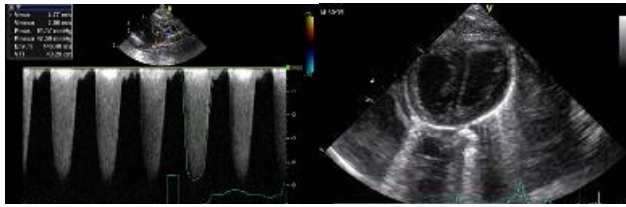
3. 研究の方法

本研究は吸収系を用いて肺動脈絞扼術を施行した心不全モデルラットを用いて右室肥大のリバースリモデリングに関する研究を行う。

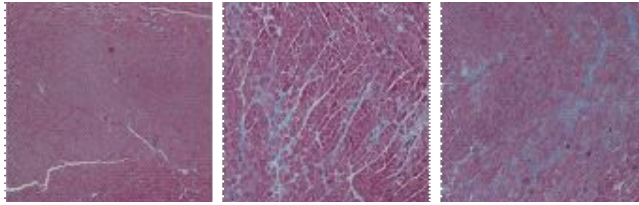


SD ラット (体重 50g ヒトの1才に相当) を使用する。ペントバルビタール 50mg/kg を腹腔内投与し沈静を行い、16G のアンギオカテ外筒を用いて気管内挿管を施行する。挿管後 Harvard 社製小動物用人工呼吸器にて人工換気を行う。右側開胸を行い左心耳を確認し、その直下にある肺動脈本幹を同定する。肺動脈本幹に対して絞扼の程度を一

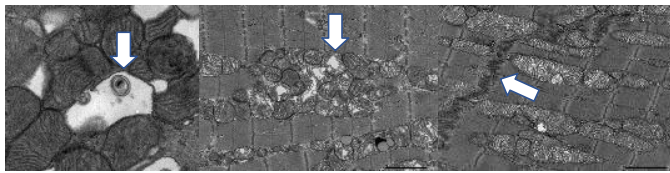
定化するために 18G 針外筒を芯に 5-0 可溶性ゴアテックス製糸を用いて絞扼術を施行する。この糸を使用することにより肺動脈絞扼は 2 週間程度に自然に解除されるモデルの作成が可能である (リバースリモデリングモデル)。



術後1週後と4週後にエコーを施行⇒肺動脈狭窄と右室拡大を確認し4週後にリモデリングを評価



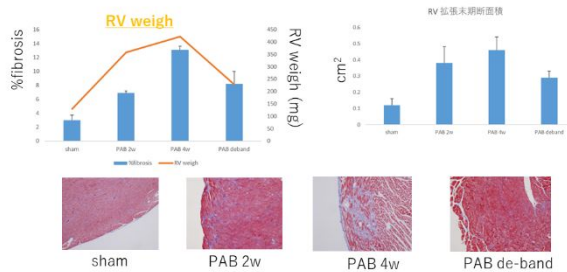
4週後に病理学的評価を実施し組織の線維化と電子顕微鏡の微細形態を評価する。



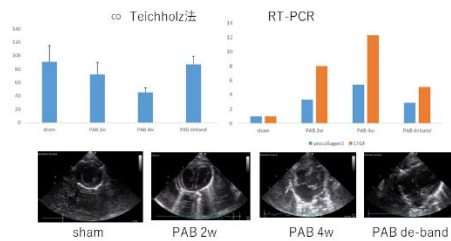
X10,000で微細形態を観察
マイトファジー、ミトコンドリアの形態異常を観察

4. 研究成果

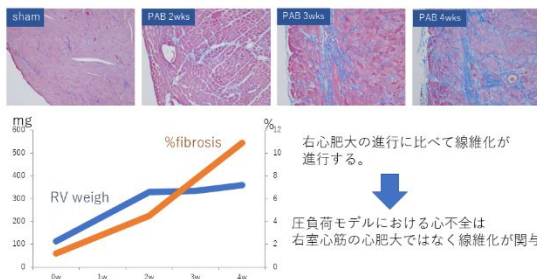
Results



Results

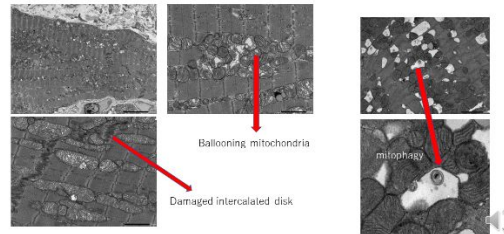


RV fibrosis



右心肥大の進行に比べて線維化が進行する。
↓
圧負荷モデルにおける心不全は右室心筋の心肥大ではなく線維化が関与

EM 4wks after PA banding with High Protein Diet



右室肥大、右心機能は共にリバースリモデリングモデルによって改善を認めた。心筋肥大と異なり線維化はリバースリモデリングモデルでも改善を認めず不可逆的な変化と考えられた。右心室のEFと線維化は強い相関関係にあり右心室EFが低下した時点では

線維化が著明に進行していると考えられた。電子顕微鏡を用いた微細形態では右室不全で認められたミトコンドリア形態の変化をbandの解除を行った群では認めなかった。このことより心室への圧負荷のコントロールが不可逆的な心不全の進行を予防するために重要と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 浦島 崇
2. 発表標題 心負荷モデルラットにおける高蛋白食が心機能へ与える影響
3. 学会等名 第124回日本小児科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤田 吾郎, 大高 愛子, 浦島 崇, 保木 本崇弘, 来住 野健二, 中山 恭秀, 安保 雅博
2. 発表標題 先天性心疾患術後遠隔期患児の健康関連QOLは嫌気性代謝閾値レベルの運動耐容能や身体活動状況と関連がある
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浦島 崇
2. 発表標題 肥大心が心不全へ進展するメカニズムの解明
3. 学会等名 第73回日本体力医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Urashima Takashi., Itohisa M., Mori T., Iijima S., Ito R., Fujiwara M., Ida H
2. 発表標題 Evaluation of reverse remodeling in Right Ventricle Hypertrophy using PA debanding model rat
3. 学会等名 Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	角田 亘 (Kakuta Wataru) (00453788)	国際医療福祉大学・医学部・主任教授 (32206)	
研究 分担者	草刈 洋一郎 (Kusakari Yoichiro) (80338889)	東京慈恵会医科大学・医学部・教授 (32651)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------