

平成 22 年 5 月 20 日現在

研究種目:若手研究(B)

研究期間:2008 ~ 2009

課題番号:20790751

研究課題名(和文)

マウスを用いた右心不全の機能解析とその特異性を加味した治療法の確立

研究課題名(英文)

Establishment of treatment strategy for rodents with afterloaded right ventricle dysfunction by using physiologic analysis.

研究代表者

浦島 崇 (URASHIMA TAKASHI)

東京慈恵会医科大学 医学部 助教

研究者番号:20338875

研究成果の概要(和文):

肺動脈に対して絞扼術を行い右心室に圧負荷を与えたモデルラットを使用して、圧負荷に対する右心室の代償機転のメカニズムを分子生物学的、生理学的手法を用いて検討した。左心室と異なり右心室は圧負荷に対して容易に心拡大を呈し、右室乳頭筋の線維化を認めた。また RT-PCR でプロコラーゲンの上昇を認め右心室は圧負荷に対して容易に線維化を来し右心不全へ進展していくことが示唆された。今後、抗線維化作用を有する薬剤の右心不全に対する効果を検討する予定である。

研究成果の概要(英文):

To evaluate progression of afterloaded right ventricle (RV) remodeling, molecular and physiologic examination were performed in a murine model of pulmonary artery stenosis. Afterloaded RV was showing a dilatation of camber and fibrosis compared with afterloaded left ventricle (LV). Pro-collagen was elevated in afterloaded RV not LV by using RT-PCR. These results suggested that treatment fibrosis in RV is useful to prevent decompensated RV heart failure.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	¥1,000,000	¥300,000	¥1,300,000
2009年度	¥2,100,000	¥630,000	¥2,730,000
年度			
年度			
年度			
総計	¥3,100,000	¥930,000	¥4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：右心不全、ラット、小児

1. 研究開始当初の背景

近年、先天性心疾患に対する手術成績の飛躍的な向上によって、同疾患に罹患した患児の長期予後が著しく改善した。その因子として単心室などに対する Fontan 手術の適応拡大が大きいと考えられている。成人期に達した Fontan 術後患者では心機能の低下に伴う心拍出量の低下による低拍出症候群では現時点では心移植が唯一の根治療法と認知されている。しかしながら本邦ではドナー不足などによりほとんど施行されていない現状である。また本邦における Fontan 手術の適応患者は左心室ではなく右心系単心室が多く術後に容易に低拍出へ至る。しかし通常の心不全治療は左心室に対する治療戦略であり右心室の形態学的、機能的な特徴が加味されたものではない。これは虚血性心疾患などによる心不全が左心不全に起因することが多く、過去に右心室に焦点を当てた治療方法が検討されていなかったためと考えられる。

2. 研究の目的

本研究では肺動脈絞扼術モデルマウスを使用して右心不全の生理学的、分子生物学的特徴を明らかにし右心不全治療の新しい治療戦略を構築することを目的とする。

3. 研究の方法

体重 150g 前後の SD ラットに対して肺動脈絞扼術(PAB)を施行し圧負荷による右心不全モデルを作成する。術後 28 日に micro カテーテルを使用し PV loop を描出することによって左右心室圧、心拍出量を測定し、ラットを安楽死させた後に心臓を摘出し一部は直ちに液体窒素に保存し、分子生物学的な検討を行う。摘出心より右室乳頭筋を分離してエクオリンを注入後に乳頭筋機能を評価した。Control は同週数の SD ラットを使用した。

4. 研究成果

PAB 群の右室圧は $88.2 \pm 13.9 \text{ mmHg}$ とコントロールを比較して著名な上昇を認めた

(vs 21.8±5.1mmHg, P<0.001)。一回心拍出量に有意差は認めなかった (0.38±0.09 vs 0.37±0.11; NS)。肉眼的に右室乳頭筋は白く組織的に線維化を呈していた。右室重量は 0.43g と増加(vs 0.18g)し右心室の著名な拡張を認めた。Ex vivo で施行した PAB 群における右室乳頭筋の機能は Peak tension は 29.6mN/mm² でコントロールと有意差(vs 33.1; NS)は認めなかったが Peak Ca は 2.2μM で有意(vs 1.2; P<0.01)に上昇を認めた。RT-PCR で測定した右室心筋内のプロコラーゲンはコントロールと比較して有意に上昇していた (P>0.019)。

作成した PAB モデルは十分な右室圧の上昇を呈していたが心拍出量の低下は無く代償期にある右心不全であった。圧負荷の反応で右心室は左心室に比べて心拡大を著名に呈することが乳頭筋への障害を強め線維化を助長し右心機能を増悪される一因となっている可能性が考えられた。また Peak Ca の上昇は右心室が代償性心不全を呈していることを示唆する所見と考えられた。今後、血液サンプルと心筋組織を用いて内分泌動態、組織 RAAS 系の評価を行い左右心室の圧負荷に対する応答の差異と検討し、さらに抗線維化効果のある抗心不全薬である Micardis の右心不全への効果を検討する予定である。

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 1 件)

Ta-Chuan Hung, Yoriyasu Suzuki, Takashi Urashima, Anthony Caffarelli, Grant Hoyt, Ahmad Y. Sheikh, Alan C. Yeung, Irving

Weissman, Robert C. Robbins, Jeff M. Bulte, and Phillip C. Yang

Multimodality Evaluation of the Viability of Stem Cells Delivered Into Different Zones of Myocardial Infarction

査読あり

Circ Cardiovasc Imaging. 2008 Sep1(1):6-13

[学会発表] (計 4 件)

1. 浦島崇、小川潔、斉藤亮太、安藤達也、藤原優子、中澤誠、井田博幸

小動物用 CT を用いた肺血管床の定量化
第 45 回日本小児循環器学会 2009 年 7 月
神戸

2. 浦島崇、小川潔、斉藤亮太、安藤達也、藤原優子、中澤誠、井田博幸

外科的に作成した右心不全モデルラットに対する PV loop を用いた左右心機能
第 112 回日本小児科学会 2009 年 4 月
奈良

3. 浦島崇、Daniel Bernstein, 飯島正紀、斉藤亮太、安藤達也、藤原優子、中澤誠、衛藤義勝

外科的右心不全モデルマウスにおける右室肥大の生理学的、分子生物学的特徴
第 43 回日本小児循環器学会学術集会 2008 年 7 月
郡山

4. 浦島崇、小川潔、Daniel Bernstein

Molecular and physiologic characteristics of right heart failure.

第 43 回日本小児循環器学会学術集会シンポジウム 2008 年 7 月
郡山

6. 研究組織

(1)研究代表者

浦島 崇 (URASHIMA TAKASHI)

東京慈恵会医科大学医学部 助教

研究者番号 : 20338875