

Title	Granulocyte colony-stimulating factor attenuates early ventricular expansion after experimental myocardial infarction
Sub Title	心筋梗塞後早期リモデリングにおけるG-CSFの効果
Author	菅野, 康夫
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.1 (2006. 3) ,p.20-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060302-0020

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Granulocyte colony-stimulating factor attenuates early ventricular expansion after experimental myocardial infarction

(心筋梗塞後早期リモデリングにおけるG-CSFの効果)

菅野 康夫

内容の要旨

心筋梗塞に至ると、早期から壊死組織は膠原線維に置換される。梗塞後早期より梗塞部では、線維原性サイトカインの一つであるTGF- β_1 の発現が増加し、その結果、膠原線維の産生が亢進する。これは、修復的線維化 (reparative fibrosis) といわれ、左室構造を保持し、過度な梗塞部伸展を抑制するために重要な現象である。梗塞部伸展の抑止は心破裂やポンプ失調といった合併症を予防し、予後の改善につながると考えられるが、現在のところ梗塞後治癒過程をターゲットとした治療は皆無である。皮膚損傷において、G-CSFは組織修復を早めることが報告されている。しかしながら、心筋梗塞後治癒過程におけるG-CSFの効果については未だに報告はなく、今回我々は、G-CSF投与による、梗塞後治癒過程の促進効果ならびに梗塞後早期の左室伸展の抑制効果について検討した。

【方法】9週齢雄ウイスターラットの左冠動脈を結紮することにより心筋梗塞を作成した。G-CSF (20 μ g/kg/day, MI-GCSF群) ないし生理食塩水 (MI-saline群) を心筋梗塞作成3時間後に腹腔内注射し、以後24時間毎に7日間注射した。14日後に心臓超音波および左室カテーテル検査により、心機能を評価した。心筋梗塞後1, 3, 7, 14日に心臓を摘出し、梗塞部、非梗塞部それぞれにおけるTGF- β_1 およびI型ならびにIII型プロコラーゲンのmRNA発現をRT-PCR法で定量した。TGF- β_1 については蛋白の発現を免疫プロット法で定量し、経時変化を観察した。心筋梗塞後7日の摘出心で組織学的検討をおこない、梗塞サイズおよび膠原線維の沈着を解析した。

【結果】MI-GCSF群では、MI-saline群と比し、左室圧上昇速度の最大値 (max dp/dt) が有意に大で、心臓超音波での左室拡張期および収縮期径が有意に低値、左室内径短縮率はより高値であった。梗塞3日後における梗塞部TGF- β_1 のmRNA発現はMI-saline群と比べ、MI-GCSF群において有意に亢進していた。梗塞部におけるI型ならびにIII型プロコラーゲンのmRNA発現はMI-GCSF群において、梗塞3日後で有意に高く、発現のピークはより早期であった。また、MI-GCSF群におけるTGF- β_1 の蛋白の発現は、MI-saline群に比し、梗塞3日後において亢進していた。非梗塞部でのこれらのmRNAおよび蛋白の発現は、両群ともに差がなかった。組織学的検討では、梗塞サイズは両群とも同程度であったが、梗塞7日後における膠原線維の沈着はMI-GCSF群で、より著明であった。

【結論】G-CSF投与により、心筋梗塞後早期における心機能改善効果を認めた。この効果は梗塞後治癒過程における膠原線維生成の促進が梗塞部伸展を予防することによりもたらされることが示唆された。

論文審査の要旨

急性心筋梗塞後の経過とともに梗塞部伸展を生じ、梗塞部の菲薄化と左室内腔の拡大を来す。この梗塞部伸展は心筋梗塞後左室リモデリングの大きな決定因子であるが、その過程を修飾する有効な治療方法は確立されていない。本研究では、サイトカインのひとつである顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の遺伝子組み換え製剤が、梗塞後治癒過程に及ぼす影響を及ぼすかを検討した。ラット心筋梗塞モデルで、比較的少量 (20 μ g/kg/day) のG-CSFを7日間連日皮下投与した場合、投与群は非投与群と比較し、梗塞後14日目の心エコーおよび左室カテーテルで評価した心機能の改善、梗塞後3日目におけるTGF- β_1 のmRNAおよび蛋白発現の増加、I型・III型プロコラーゲンmRNAの発現促進が確認された。また、組織学的解析では、梗塞サイズは両群で差がないものの、梗塞部でのコラーゲン蓄積量がG-CSF投与群で有意に増大していた。以上の結果より、G-CSFが急性心筋梗塞後の治癒過程の促進から早期の梗塞部線維化を惹起し、梗塞部伸展を抑制する可能性が示唆された。

審査ではまず、今回のモデルでの死亡率と死因に関する質問がなされた。心筋梗塞後14日間での死亡率は両群ともに約4割で差がなかったが、大部分は梗塞後24時間以内の超急性期における心不全によるものであったこと、さらに長期的に観察した場合、梗塞後14日目の心機能改善がより長期の予後を改善することが期待される、と回答された。次いで、TGF- β_1 の発現亢進に際してG-CSFが作用した細胞についての質問がなされた。心筋梗塞後3日目では梗塞部に単球・マクロファージ系の炎症細胞浸潤が認められ、これらの細胞はG-CSFレセプターを有することから、組織に浸潤した単球・マクロファージ系細胞に作用している可能性が考えられると回答された。これに対して、梗塞後3日目では心筋の壊死が進行中の時期であり、炎症系細胞の効果だけではG-CSFの線維化促進作用を十分には説明しがたく、心筋細胞を含めた他の細胞も関与している可能性があるのでは、との指摘を受けた。最後に、G-CSFの臨床応用における問題点についての質問がなされた。実際の臨床では心筋梗塞後に再灌流療法が施されるため、ステント留置後の内膜増殖による再狭窄率上昇のリスクや、好中球による組織傷害性の亢進などの悪影響がある可能性を有するが、骨髄からの幹細胞動員を目的とする高用量ではなく、今回のモデルで用いたような比較的低下量のG-CSFを早期から使用することでリスクを回避できる可能性があるのではないか、と回答された。

以上のように、本研究にはさらなる検討課題を残しているものの、梗塞後治癒過程の修飾を介して、G-CSFの心筋梗塞後リモデリング抑制作用を示した研究であり、将来の新しい心筋梗塞の治療法となる可能性を示唆したという点で有意義であると評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 小川 聡
外科学 四津 良平 構造生物学 福田 恵一
病理学 岡田 保典
学力確認担当者：北島 政樹、四津 良平
審査委員長：四津 良平

試問日：平成17年11月28日