

氏名（本籍） 王 政（中国）
 学位の種類 博士（医学）
 学位記番号 博甲第 7057 号
 学位授与年月 平成26年 3月25日
 学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
 審査研究科 人間総合科学研究科
 学位論文題目 The role of tenascin-C during the development of left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice model.

（心筋梗塞後左室リモデリングにおけるテネイシン-Cの役割の解明）

主	査	筑波大学教授	博士（医学）	本間	覚
副	査	筑波大学教授	博士（医学）	堀米	仁志
副	査	筑波大学准教授	博士（獣医学）	杉山	文博
副	査	筑波大学講師	博士（医学）	下條	信威

論文の内容の要旨

（目的）

細胞外マトリクス蛋白であるテネイシンC (TN-C) はヒトの急性心筋梗塞の急性期に発現し、血清 TN-C 値の高い患者ほど心室リモデリングが高度で生命予後が悪い。TN-C は心筋梗塞後心室リモデリングの進展において、重要な役割をはたしていると思われる。しかし、その詳細なメカニズムは明らかになっていない。そこで本研究ではマウス心筋梗塞モデルを用い、心筋梗塞後心室リモデリングにおける TN-C の役割を明らかにすることを目的とした。

（対象と方法）

10 から 12 週齢の雄性 TN-C ノックアウトマウス (TN-C KO)、野生型マウス (WT) に対してそれぞれ心筋梗塞 (MI) 手術と sham 手術を行い、WT+MI、WT+sham、KO+MI、WT+sham の 4 群を比較した。はじめに心筋梗塞 3 ヶ月後の慢性期において、心エコーによる心機能、生存率、心筋梗塞巣の組織、mRNA およびフローサイトメトリー解析によって炎症のメディエータを評価した。続いて心筋梗塞急性期（梗塞発症後 7 日まで）の心筋梗塞巣の組織、mRNA およびフローサイトメトリー解析による炎症のメディエータを評価し、各群の差異を比較検討した。

（結果）

心筋梗塞 3 ヶ月後の慢性期における WT+MI 群と KO+MI 群とでは、生存率 (48.3% vs 55.6%) および組織学的な梗塞サイズに有意差は認めなかった。心エコーでは WT+MI 群と比較して、KO+MI 群で有意に左室収縮率が良好であり ($10.63 \pm 4.43\%$ vs. $19.02 \pm 6.31\%$; $p < 0.001$)、左室拡大も抑制されていた。また、WT+MI と比較して KO+MI 群で有意に心筋梗塞周囲のボーダーエリアにおける線維化は抑制され、非梗塞部位の心筋細胞肥大も軽度であった。この時点で炎症性サイトカインやプロテアーゼ活性には有意な差は認めなかった。一方、心筋梗塞後急性期では、TN-C は 5 日をピークにボーダーエリアを中心に発現していた。WT+MI と比較し KO+MI で有意に炎症抑制性サイトカイン (IL-10) の発現が亢進し、フローサイトメトリー解析では炎症抑制性 (M2) マクロファージが有意に多かった。

(考察)

マウス心筋梗塞モデルにおいて、細胞外マトリクスたんぱく TN-C の欠損により、心筋梗塞後心室リモデリングが抑制された。過去に、TN-C KO マウスでは心筋梗塞後 1 ヶ月の左室リモデリングが少ないという報告はあるが、心筋梗塞後 3 ヶ月までの慢性期にわたって心筋梗塞後心室リモデリングが抑制されることと、心筋梗塞後急性期に炎症抑制性の M2 マクロファージが出現し、炎症抑制性サイトカインである IL-10 の発現が促進されることを初めて示した。心筋梗塞後急性期の TN-C の発現が、慢性期に心筋梗塞ボーダーエリアの線維化を促進し、左室リモデリングを亢進させている可能性が示唆された。

審査の結果の要旨

(批評)

マウス心筋梗塞モデルにおいて、細胞外マトリクスたんぱくテネインの C 欠損により、心筋梗塞後 3 ヶ月までの慢性期の心筋梗塞後心室リモデリングが抑制されることと、心筋梗塞後急性期に炎症抑制性の M2 マクロファージ出現と炎症抑制性サイトカインである IL-10 発現が促進されることを初めて示した。テネイン C 欠損により心筋梗塞後急性期の炎症反応が抑制されることで慢性期リモデリングが改善することが示唆された。

平成 26 年 1 月 14 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。